

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MEKİNİST 0,5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet; 0,5 mg trametinibe eşdeğer 0,5635 mg trametinib dimetil sülfoksit içerir.

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum 4,35 mg

Sodyum lauril sülfat 0,017 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet (tablet)

Bir yüzünde 'GS' diğer yüzünde 'TFC' işareti bulunan sarı, modifiye oval, bikonveks film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MEKİNİST'in, daha önce herhangi bir RAF yolağı inhibitörü kullanmamış, ECOG performans skoru 0-1 olan, lokal tedaviler sonrası progresyon göstermiş ve lokal tedavilerin tekrar kullanılamadığı lokal relaps veya metastatik BRAF V600 mutasyonu pozitif malign melanom hastalarında dabrafenib ile kombine olarak progresyona kadar kullanımı endikedir. Hastalık progresyonu sonrası, MEKİNİST'e tek ajan veya kombinasyon olarak devam edilemez.

MEKİNİST, dabrafenib ile kombinasyon halinde BRAF V600 E mutasyonu olan Evre III melanomu olan yetişkin hastaların, tam rezeksiyonu takiben adjuvan tedavisi için endikedir. Adjuvan tedavide en fazla 12 ay süreyle kullanılabilir. Bu süre içerisinde progresyon gelişen hastalarda kullanılamaz. Mekinist tek başına kullanılamaz.

BRAF V600 E mutasyonu akredite laboratuvarında saptanmış olup EGFR veya ALK mutasyonu olmayan veya bilinmeyen, ECOG performans durumu 0-1, kemik iliği rezervi yeterli olan (nötrofil sayısı 1500, trombosit sayısı 100000 üzerinde olan), karaciğer ve renal fonksiyonları yeterli olan (ALT, AST, bilirubin ve serum kreatinin normalin en fazla 1,5 katı olan) lokal ileri veya metastatik akciğer adenokanserli hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal sınırlarda olması durumunda dabrafenib ile birlikte progresyona kadar kullanımında endikedir.

MEKİNİST'in tek ajan olarak ilgili endikasyonlarda kullanımı uygun değildir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

MEKİNİST sadece onkoloji uzmanlarınca raporlanıp, reçete edilmelidir.

Trametinib tedavisi, ancak anti-kanser tıbbi ürünlerin uygulamasında deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve gözetiminde uygulanmalıdır.

Trametinib almadan önce, valide edilmiş bir test ile malign melanom hastaları için BRAF V600 ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları için BRAF V600 E mutasyonu taşıdığı doğrulanmalıdır.

Dabrafenib doz ve uygulama şekli bilgileri için dabrafenib Kısa Ürün Bilgileri, Pozoloji ve uygulama şekli bölümünü inceleyiniz.

Pozoloji

Dabrafenib ile kombinasyon halinde uygulandığında, önerilen MEKİNİST dozu günde bir kez (QD) 2 mg'dır. Dabrafenibin önerilen dozu, MEKİNİST ile kombinasyon halinde kullanıldığında günde iki kez (BID) 150 mg'dır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Hastaların, artık herhangi bir fayda görmeyene ya da kabul edilemez toksisite gelişene kadar MEKİNİST tedavisine devam etmeleri önerilir (bkz. Tablo 2). Adjuvan melanom durumunda, hastalar hastalık nüksü veya kabul edilemez toksisite görülmediği müddetçe 12 aylık bir süre boyunca tedavi edilmelidir.

Atlanan dozlar

Bir MEKİNİST dozunun unutulması durumunda, söz konusu dozu yalnızca bir sonraki planlanan doza 12 saatten uzun bir süre olması halinde alınız.

MEKİNİST, dabrafenib ile birlikte verilirken eğer bir dabrafenib dozu atlanırsa, sadece planlı bir sonraki doza 6 saatten fazla varsa dabrafenib dozu alınır.

Doz modifikasyonu

Advers reaksiyonların yönetilmesi, dozun azaltılması, tedaviye ara verilmesi ya da tedavinin kesilmesini gerektirebilir (bkz. Tablo 1 ve Tablo 2).

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom (cuSCC) ya da yeni primer melanom advers reaksiyonları için doz modifikasyonları önerilmez (daha ayrıntılı bilgi için bkz. dabrafenib KÜB'ü).

Tablo 1 Önerilen doz seviyesi azaltımları

| Doz Seviyesi | MEKİNİST Dozu | Dabrafenib Dozu* |
|--|----------------------------|---|
| | Dabrafenib ile kombinasyon | Sadece MEKİNİST ile kombine kullanıldığında |
| Başlangıç dozu | Günde bir kez 2 mg | Günde iki kez 150 mg |
| İlk doz azaltımı | Günde bir kez 1,5 mg | Günde iki kez 100 mg |
| İkinci doz azaltımı | Günde bir kez 1 mg | Günde iki kez 75 mg |
| Üçüncü doz azaltımı (Sadece kombinasyon) | Günde bir kez 1 mg | Günde iki kez 50 mg |
| MEKİNİST dozunun dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında günde bir kez 1 mg'ın altına düşürülmemesi önerilmektedir. Dabrafenib dozunun, MEKİNİST ile kombinasyon halinde kullanıldığında, günde iki kez 50 mg'ın altına düşürülmemesi önerilmektedir. | | |

*Dabrafenib monoterapisi ile tedavinin dozlama talimatları için lütfen dabrafenib KÜB, Pozoloji ve uygulama şekli bölümüne bakınız.

Tablo 2 Herhangi bir advers reaksiyon derecesine göre doz modifikasyon şeması

| | |
|---|---|
| Derece (CTC-AO)* | MEKİNİST için önerilen doz değişikliği Dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanılır |
| Derece 1 veya Derece 2 (tolere edilebilir) | Tedaviye devam edin ve klinik olarak gerektiği şekilde izleyin. |
| Derece 2 (tolere edilemez) veya Derece 3 | Toksosite Derece 0 - 1 olana dek tedaviye ara verin ve tedaviye yeniden başlarken, dozu bir kademe düşürün. |
| Derece 4 | Tedaviyi kalıcı olarak durdurun ya da Derece 0 – 1'e kadar tedaviye ara verin ve tedaviye yeniden başlarken, dozu bir kademe düşürün. |

* Advers reaksiyonlar için Ortak Terminoloji Kriterleri v4.0 (CTC-AO) tarafından sınıflandırılan klinik yan etkilerin şiddeti

Bir kişideki yan etkiler etkili bir şekilde kontrol altına alındığında, dozun azaltılması ile aynı doz uygulaması takip edilerek dozun tekrar artırılması göz önünde bulundurulmalıdır. MEKİNİST dozu günde bir kere 2 mg'ı aşmamalıdır.

MEKİNİST, dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında tedaviyle ilgili toksisite oluşursa, her iki tedavide de aynı anda doz azaltılmalı, tedaviye ara verilmeli ya da tedavi kesilmelidir. İki tedaviden sadece birinde doz modifikasyonların gerekli olduğu istisnai durumlar şu durumlar için aşağıda detaylı tarif edilmektedir: ateş, üveit, RAS mutasyonu pozitif kutanöz olmayan maligniteler (temelde dabrafenib ile ilişkili), sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) azalması, retinal ven tıkanıklığı (RVO), retinal pigment epitel dekolmanı (RPED) ve interstisyel akciğer hastalığı (ILD)/pnömoni (temelde MEKİNİST ile ilişkili).

Belirli advers reaksiyonlarda doz modifikasyonu için istisnai durumlar (iki tedaviden sadece birinde dozun azaltıldığı durumlar)

Ateş

MEKİNİST, dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında hastanın ateşi $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ise dabrafenib doz modifikasyonları için lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz (bkz. Bölüm 4.2). Dabrafenib ile kombinasyon halinde alındığında MEKİNİST için doz modifikasyonu gerekli değildir.

Üveit

Etkili lokal tedaviler oküler enflamasyonu kontrol edebildiği sürece üveit için herhangi bir doz modifikasyonu gerekmez. Eğer üveit lokal oküler tedaviye yanıt vermezse, oküler enflamasyon iyileşene kadar dabrafenib durdurulmalıdır ve ardından bir doz düzeyi azaltılarak dabrafenib yeniden başlatılmalıdır. Dabrafenib ile kombinasyon halinde alındığında MEKİNİST için doz modifikasyonu gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.4).

RAS mutasyonu pozitif kutanöz dışı maligniteler

RAS mutasyonu pozitif kutanöz dışı maligniteleri olan hastalarda dabrafenib tedavisine devam etmenin faydaları ve riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. Dabrafenib ile kombinasyon halinde alındığında MEKİNİST için doz modifikasyonu gerekli değildir.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) azalma/Sol ventrikül disfonksiyonu

Başlangıca kıyasla LVEF'te asemptomatik $> \%10$ 'luk bir mutlak azalma görülen ve ejeksiyon fraksiyonu, kurum tarafından belirlenen normalin alt sınırının (LLN) altında olduğu hastalarda

MEKİNİST tedavisine ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). MEKİNİST, dabrafenib ile kombinasyon halinde alındığında dabrafenib için doz modifikasyonu gerekli değildir.

MEKİNİST, dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında, dabrafenib tedavisine aynı dozda devam edilebilir. LVEF'in iyileşmesi halinde MEKİNİST tedavisi yeniden başlatılabilir fakat doz, dikkatli izlem ile bir kademe azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

MEKİNİST, Derece 3 veya 4 sol ventriküler kardiyak disfonksiyonu ya da 4 hafta içinde düzelmeyen klinik olarak anlamlı LVEF azalması olan hastalarda bir daha başlanmamak üzere kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Retinal ven tıkanması (RVO) ve retinal pigment epiteli dekolmanı (RPED)

Hastalar MEKİNİST tedavisi sırasında herhangi bir zamanda azalmış merkezi görme, bulanık görme veya görme kaybı gibi yeni görme bozuklukları bildirirse acil bir oftalmolojik değerlendirme önerilmektedir. RVO tanılı hastalarda dabrafenib ile kombinasyon halinde uygulanan MEKİNİST tedavisi bir daha başlanmamak üzere kesilmelidir. MEKİNİST, dabrafenib ile kombinasyon halinde uygulandığında dabrafenib için doz modifikasyonu gerekli değildir. RPED tanısı konulursa MEKİNİST için aşağıdaki Tablo 3'te sunulan doz modifikasyonu programı takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 3 RPED için MEKİNİST'e ilişkin doz değişikliği önerileri

| | |
|--|---|
| Derece 1 RPED | Düzelene kadar ayda bir retinal değerlendirme ile tedavi sürdürülür. RPED kötüleşirse aşağıdaki talimatlar izlenir ve MEKİNİST 3 haftaya kadar kesilir. |
| Derece 2-3 RPED | MEKİNİST 3 haftaya kadar kesilir. |
| 3 haftada içinde Derece 0-1'e iyileşen Derece 2-3 RPED | MEKİNİST daha düşük bir dozda (0,5 mg azaltılmış) yeniden başlatılır veya günlük 1 mg MEKİNİST kullanan hastalarda bırakılır. |
| 3 hafta içinde en azından Derece 1'e iyileşmeyen Derece 2-3 RPED | MEKİNİST kalıcı olarak bırakılır. |

İnterstisyel akciğer hastalığı (ILD)/Pnömoni

Yeni veya progresif pulmoner semptomlar ve öksürük, dispne, hipoksi, plevral efüzyon veya infiltratı da içeren bulguları olan hastalar dahilILD veya pnömoni şüphesi olan hastalarda, klinik tetkikleri beklerken MEKİNİST kesilmelidir. Tedaviyle ilişkiliILD veya pnömoni tanısı almış hastalarda MEKİNİST kalıcı olarak bırakılmalıdır.ILD veya pnömoni olgularında MEKİNİST, dabrafenib ile kombinasyon halinde alındığında dabrafenib için doz modifikasyonu gerekli değildir.

Uygulama şekli

Her iki tıbbi ürün de bir bardak su ile oral yoldan alınmalıdır. MEKİNİST tabletleri ve dabrafenib kapsülleri çiğnenmemeli ya da ezilmemelidir. Her iki tıbbi ürün de yiyeceklerle birlikte alınmamalı ve yemeklerden en az 1 saat önce ya da 2 saat sonra alınmalıdır.

MEKİNİST dozunun her gün benzer saatlerde alınması önerilir. MEKİNİST ve dabrafenib kombinasyon halinde alındığında, MEKİNİST'in günlük tek dozu her gün aynı saatte, dabrafenibin ya sabah dozuyla ya da akşam dozuyla birlikte alınmalıdır.

Eğer hasta MEKİNİST aldıktan sonra kusarsa, hasta dozu yeniden almamalı ve bir sonraki planlı dozunu almalıdır.

MEKİNİST ile kombinasyon halinde verildiğindeki uygulama yöntemine dair bilgi için lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Hafif ya da orta şiddetle böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir (bkz Bölüm 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği görülen hastalarda MEKİNİST tedavisi ile ilgili veri bulunmamaktadır; dolayısıyla, başlangıç dozunun ayarlanmasının gerekli olup olmadığı belirlenmemektedir. Şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda monoterapi olarak veya dabrafenib ile kombinasyon halinde uygulanan MEKİNİST dikkatle kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Hafif düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir (bkz Bölüm 5.2). Orta ya da şiddetli düzeyde karaciğer yetmezliği görülen hastalarda klinik veri bulunmamaktadır; dolayısıyla, başlangıç dozunun ayarlanmasının gerekli olup olmadığı belirlenmemektedir. Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda monoterapi olarak veya dabrafenib ile kombinasyon halinde uygulanan MEKİNİST dikkatle kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

MEKİNİST'in güvenliliği ve etkililiği, çocuklar ve adolesanlarda (18 yaş altı) kanıtlanmamıştır. Veri mevcut değildir. Yavru hayvanlardaki çalışmalar, MEKİNİST'in erişkin hayvanlarda gözlenmemiş olan advers etkilerini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üstü hastalarda başlangıçta doz ayarlaması gerekli değildir.

65 yaş üstü hastalarda, daha sık doz ayarlamaları (bkz. yukarıda belirtilen Tablo 1 ve Tablo 2) gerekebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Beyaz ırka mensup olmayan hastalar:

MEKİNİST'in güvenliliği ve etkililiği beyaz ırka mensup olmayan hastalarda kanıtlanmamıştır. Veri mevcut değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MEKİNİST, dabrafenib ile kombinasyon halinde verildiğinde tedavi başlatılmadan önce dabrafenib KÜB'üne başvurulmalıdır. Dabrafenib tedavisi ile ilgili uyarı ve önlemler hakkında ek bilgi için lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz.

BRAF V600 testi

MEKİNİST'in güvenliliği ve etkililiği, melanomu BRAF V600 mutasyonu bakımından negatif test sonucu veren hastalarda değerlendirilmemiştir.

BRAF inhibitörlerine kıyasla MEKİNİST monoterapisi

BRAF V600 mutasyonu pozitif rezeke edilemeyen veya metastatik melanomlu hastalarda yapılan bir klinik çalışmada MEKİNİST monoterapisi BRAF inhibitörü ile kıyaslanmamıştır.

Çapraz çalışma kıyaslarına göre, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım verileri MEKİNİST ve BRAF inhibitörleri arasında benzer etkililik göstermektedir; ancak genel yanıt oranları MEKİNİST ile tedavi edilen hastalarda BRAF inhibitörleri ile tedavi edildiği raporlanmış hastalardan daha düşüktür.

Bir BRAF inhibitörü ile tedavi sırasında progrese olan melanom hastalarında dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST

Önceki BRAF inhibitörü tedavisinde progrese olan, MEKİNİST+dabrafenib kombinasyonu kullanmakta olan hastalarda sınırlı veri mevcuttur. Veriler, bu kombinasyonun etkililiğinin bu hastalarda daha düşük olacağını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.1). Dolayısıyla, önceden BRAF inhibitörü tedavisi görmüş olan bu popülasyonda söz konusu kombinasyon ile tedaviye başlanmadan önce diğer tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bir BRAF inhibitör tedavisi sırasında progresyon sonrasında tedavilerin ardışık kullanımı belirlenmemiştir.

Yeni maligniteler

Dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST uygulandığında kutanöz ve kutanöz dışı yeni maligniteler görülebilir.

Kutanöz maligniteler

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom (cuSCC)

Dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST ile tedavi edilen hastalarda cuSCC (keratoakantom dahil) vakaları bildirilmiştir. CuSCC olguları eksizyon ile tedavi edilebilir ve tedavi modifikasyonu gerektirmez. Lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz (bkz. Bölüm 4.4).

Yeni primer melanom

Dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST ile tedavi gören hastalarda yeni primer melanom bildirilmiştir. Yeni primer melanom olguları eksizyon ile tedavi edilebilir ve tedavi modifikasyonu gerektirmez. Lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz (bkz. Bölüm 4.4).

Kutanöz olmayan maligniteler

Etki mekanizmasına dayalı olarak, dabrafenib, RAS mutasyonları mevcudiyetinde kutanöz dışı maligniteler riskini artırabilir. MEKİNİST'in dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığı durumlarda lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz (bkz. Bölüm 4.4). Dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanımda RAS mutasyonu pozitif maligniteler için MEKİNİST dozunda herhangi bir modifikasyon gerekmez.

Hemoraji

Monoterapi olarak ve dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST kullanan hastalarda majör hemorajik olaylar ve ölümlerle sonuçlanan hemorajik olaylar dahil hemorajik olaylar meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Düşük trombosit sayısına (< 75,000) sahip hastalar klinik çalışmalara dahil edilmediğinden bu hastalarda bu olayların potansiyeli tespit edilmemiştir. Antitrombosit ya da antikoagülan tedavinin eşzamanlı kullanımı ile hemoraji riski artabilir. Hemoraji ortaya çıkarsa hasta, klinik durumun gerektirdiği şekilde tedavi edilmelidir.

LVEF azalması/Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu

MEKİNİST'in, dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında LVEF'yi azalttığı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Klinik çalışmalarda, ilk sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği ve LVEF azalması olayının başlangıcına kadar geçen medyan süre 2 ve 5 ay arasındadır.

MEKİNİST sol ventrikül fonksiyonu bozulmuş hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan, New York Kalp Derneği Sınıf II, III veya IV kalp yetmezliği olan, son 6 ay içinde akut koroner sendrom geçiren, klinik anlamlı kontrol edilmeyen aritmiler yaşayan ve kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalar klinik çalışmalardan hariç tutulmuştur; dolayısıyla bu popülasyonda kullanımın güvenliliği bilinmemektedir. LVEF, tüm hastalarda MEKİNİST ile tedavi başlatılmadan önce, tedavinin başlatılmasından bir ay sonra ve ardından tedavi sırasında yaklaşık olarak 3 aylık aralarla değerlendirilmelidir (doz modifikasyonu ile ilgili olarak bkz. Bölüm 4.2).

MEKİNİST'i dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanan hastalarda, miyokardite bağlı akut, şiddetli sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna dair nadir raporlar alınmıştır. Tedavi durdurulduğunda tam iyileşme gözlenmiştir. Hekimler yeni veya kötüleşen kardiyak belirti veya semptomların görüldüğü hastalarda miyokardit olasılığı açısından tetikte olmalıdır.

Ateş

Dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST ile yürütülen klinik çalışmalarda ateş bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Ateşin insidansı ve şiddeti kombinasyon tedavisi ile artmaktadır (bkz. dabrafenib KÜB'ü Bölüm 4.4). Dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST alan hastalarda ateşe şiddetli titremeler, dehidratasyon ve bazı durumlarda akut böbrek yetmezliğine gidebilen hipotansiyon eşlik edebilir.

MEKİNİST, dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında, hastanın ateşi $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ise dabrafenib doz modifikasyonları için lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz (bkz. Bölüm 4.2). Dabrafenib ile kombinasyon halinde alındığında MEKİNİST için doz modifikasyonu gerekli değildir.

Hipertansiyon

Önceden hipertansiyonu olan ya da olmayan hastalarda, dabrafenib ile kombinasyon halinde uygulanan MEKİNİST ile bağlantılı olarak kan basıncında yükselmeler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Kan basıncı, MEKİNİST ile tedavi başlangıcında ölçülmeli ve tedavi süresince izlenmeli, gerektiğinde hipertansiyon standart tedavi ile kontrol altına alınmalıdır.

İnterstisyel akciğer hastalığı (ILD)/Pnömoni

MEK115306 ve MEK116513 çalışmalarında dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST ile tedavi edilen hastaların sırasıyla $< \%1$ (2/209) ve $\%1$ 'i (4/350) pnömoni ya da ILD geliştirmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Yeni veya progresif pulmoner semptomlar ve öksürük, dispne, hipoksi, plevral efüzyon veya infiltratı da içeren bulguları olan hastalar dahil ILD veya pnömoni şüphesi olan hastalarda, klinik tetkiklerin sonuçları gelene kadar MEKİNİST'e ara verilir. Tedaviyle ilişkili ILD veya pnömoni tanısı almış hastalarda MEKİNİST bir daha başlanmamak üzere kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). MEKİNİST dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanılırken dabrafenib ile tedaviye aynı dozda devam edilebilir.

Görüş bozuklukları

Dabrafenib ile kombinasyon halinde uygulanan MEKİNİST ile ilişkili olarak RPED ve RVO dahil görüş ile ilgili bozukluklar görülebilir. MEKİNİST ile klinik çalışmalarda bulanık görme, görme keskinliğinde azalma gibi semptomlar ve görüşle ilgili diğer fenomenler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Klinik çalışmalarda, dabrafenib ile kombine MEKİNİST ile tedavi edilen hastalarda üveit ve iridosiklit de bildirilmiştir.

RVO öyküsü olan hastalarda MEKİNİST önerilmemektedir. Kontrol altına alınmamış glokom ya da göz hipertansiyonu, kontrol altına alınmamış hipertansiyon, kontrol altına alınmamış

diyabet veya hiperviskozite ya da hiperkoagülabilité sendromları dahil RVO'ya predispozan faktörleri olan hastalarda MEKİNİST'in güvenliliği tespit edilmemiştir.

Eğer hastalar MEKİNİST tedavisi sırasında herhangi bir zamanda azalmış santral görüş, bulanık görüş ya da görüş kaybı gibi yeni görüsel bozukluklar bildirirse, vakit geçirmeden bir oftalmolojik muayene yapılması önerilir. RPED tanılanırsa Tablo 3'teki doz modifikasyon planı takip edilir (bkz. Bölüm 4.2); üveit tanılanırsa lütfen dabrafenib KÜB'ü Bölüm 4.4'e başvurunuz. RVO teşhis edilen hastalarda MEKİNİST ile tedavi bir daha başlanmamak üzere bırakılmalıdır. RVO ya da RPED tanısından sonra, MEKİNİST ile kombinasyon halinde alınan dabrafenib için herhangi bir doz modifikasyonu gerekli değildir. Üveit tanısından sonra, dabrafenib ile kombinasyon halinde alınan MEKİNİST için herhangi bir doz modifikasyonu gerekli değildir.

Döküntü

MEKİNİST+dabrafenib kombinasyon çalışmalarında hastaların yaklaşık %24'ünde döküntü gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Olguların büyük çoğunluğu derece 1 ya da 2 olup dozlara ara verilmesini ya da dozun azaltılmasını gerektirmemiştir.

Rabdomiyoliz

Dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST kullanan hastalarda rabdomiyoliz bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bazı durumlarda, hastalar MEKİNİST kullanmaya devam edebilmiştir. Daha şiddetli vakalarda hastaneye yatırılma, MEKİNİST tedavisine ara verilmesi veya kalıcı olarak bırakılması gerekmiştir. Rabdomiyoliz belirti veya semptomları, endike olduğu şekilde uygun klinik değerlendirme ve tedavi gerektirmelidir.

Böbrek yetmezliği

Klinik çalışmalarda dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST ile tedavi edilen hastalarda böbrek yetmezliği tanımlanmıştır. Lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz (bkz. Bölüm 4.4).

Pankreatit

Klinik çalışmalarda dabrafenib ile kombinasyon halinde-MEKİNİST ile tedavi edilen hastalarda pankreatit bildirilmiştir. Lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz (bkz. Bölüm 4.4).

Hepatik olaylar

Dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST ile yürütölen klinik çalışmalarda hepatik advers reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST tedavisi gören hastalarda karaciğer fonksiyonunun, MEKİNİST ile tedaviye başlandıktan sonra 6 ay süreyle her dört haftada bir izlenmesi önerilir.

Karaciğer bozukluğu

Metabolizma ve biliyer atılım MEKİNİST eliminasyonunun başlıca yolları olduğundan, MEKİNİST orta ila şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Derin ven trombozu (DVT)/Pulmoner embolizm (PE)

MEKİNİST dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında derin ven trombozu veya pulmoner embolizm meydana gelebilir. Hastalarda nefes darlığı, göğüs ağrısı veya kol ya da bacakta şişme gibi pulmoner embolizm veya derin ven trombozu semptomları gelişirse hasta derhal tıbbi yardım almalıdır. Yaşamı tehdit edici pulmoner embolizm durumunda MEKİNİST ve dabrafenib bir daha başlanmamak üzere kesilir.

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar

MEKİNİST/dabrafenib kombinasyon tedavisi sırasında, Stevens-Johnson sendromu dahil olmak üzere şiddetli kutanöz advers reaksiyon (SCAR'lar) vakaları ve yaşamı tehdit edebilen ya da ölümcül olabilen eozinofili ve sistemik semptomlar ile birlikte ilaç reaksiyonu (DRESS) bildirilmiştir. Tedavi başlatılmadan önce, hastalar cilt reaksiyonlarının işaret ve semptomları konusunda bilgilendirilmeli ve bu reaksiyonlar açısından yakından takip edilmelidir. Eğer SCAR'ları düşündüren işaret ve semptomlar ortaya çıkarsa, MEKİNİST ve dabrafenib geri çekilmelidir.

Gastrointestinal bozukluklar

Dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST kullanan hastalarda ölümcül sonucu da içeren kolit ve gastrointestinal perforasyon bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Divertikülit öyküsü, gastrointestinal sisteme metastaz ve bilinen gastrointestinal perforasyon riski olan tıbbi ürünlerle eş zamanlı tedavi dahil risk faktörleri bulunan hastalarda MEKİNİST ve dabrafenib ile kombine tedavi dikkatle kullanılmalıdır.

Sarkoidoz

Dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST ile tedavi edilen hastalarda, çoğunluklu deri, akciğer, göz ve lenf nodlarını tutan sarkoidoz vakaları bildirilmiştir. Vakaların çoğunda MEKİNİST ve dabrafenib ile tedaviye devam edilmiştir. Sarkoidoz tanısı durumunda ilgili tedavi düşünülmelidir. Sarkoidozun hastalık progresyonu olarak yanlış yorumlanmaması önemlidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin MEKİNİST üzerindeki etkileri:

MEKİNİST, ağırlıklı olarak hidrolitik enzimler (örn. karboksil-esterazlar) aracılı deasetilasyon yoluyla metabolize olduğundan, farmakokinetiğinin metabolik etkileşimler yoluyla diğer ajanlardan etkilenmesi olası değildir (bkz. Bölüm 5.2). Bu hidrolitik enzimler aracılığıyla ilaç-ilaç etkileşimleri ekarte edilememektedir ve MEKİNİST'e maruziyeti etkileyebilir.

MEKİNİST, dışa akış taşıyıcısı P-gp'nin *in vitro* substratıdır. Hepatik P-gp'nin güçlü inhibisyonunun daha yüksek trametinib düzeylerine yola açabileceği olasılığı dışlanmadığından, MEKİNİST, P-gp'nin güçlü inhibitörleri olan tıbbi ürünler (örn. verapamil, siklosporin, ritonavir, kinidin, itrakonazol) ile bir arada uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

MEKİNİST'in diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri:

In vitro ve *in vivo* verilere dayanarak, MEKİNİST'in CYP enzimleri veya taşıyıcıları ile etkileşim aracılığıyla diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini anlamlı olarak etkilemesi olası değildir (bkz. Bölüm 5.2). MEKİNİST bağırsakta BCRP substratlarının geçici inhibisyonu (örn. pitavastatin) ile sonuçlanabilir ki bu durum bu ajanların ve MEKİNİST dozlarının aşamalı olarak uygulanması (2 saatlik arayla) ile azaltılabilir.

Dabrafenib ile kombinasyon:

MEKİNİST, dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında, etkileşimler için dabrafenib KÜB'ü Bölüm 4.4 ve 4.5'e başvurunuz.

Yiyeceklerin MEKİNİST üzerindeki etkisi:

Hastalar MEKİNİST'i, yiyeceklerin MEKİNİST emilimi üzerindeki etkisinden dolayı yemeklerden en az bir saat önce ya da iki saat sonra dabrafenib ile kombinasyon halinde almalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince ve MEKİNİST tedavisinin kesilmesinden sonra 16 hafta boyunca etkili doğum kontrol yöntemlerini uygulamak zorundadırlar.

MEKİNİST'in hormonal kontraseptiflerin etkinliği üzerine etkisi bilinmemektedir. Hamileliğin önlenmesi için hormonal kontraseptif kullanan kadınların, tedavi sırasında ve MEKİNİST tedavisinin kesilmesinden sonra 16 hafta boyunca ek ya da alternatif bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilmektedir.

Dabrafenib ile kullanım, hormonal kontraseptiflerin etkisini azaltabilir ve dolayısıyla MEKİNİST, dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında bariyer yöntemleri gibi alternatif bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Daha fazla bilgi için dabrafenib KÜB'üne başvurunuz.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda, MEKİNİST ile ilgili yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). MEKİNİST, gebe kadınlarda uygulanmamalıdır.

MEKİNİST, gebelik döneminde kullanıldığında veya hasta trametinib tedavisi sırasında gebe kaldığında, hasta fetüs için potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

MEKİNİST'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok tıbbi ürün anne sütüne geçtiğinden, emzirilen bebekte oluşabilecek risk göz ardı edilemez. MEKİNİST, emziren annelerde uygulanmamalıdır. Emzirmenin bebeğe ve tedavinin anneye yararı dikkate alınarak, emzirmenin kesilmesine ya da MEKİNİST tedavisinin kesilmesine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST için insanlarda herhangi bir veri mevcut değildir. Hayvanlarda, herhangi bir fertilite çalışması gerçekleştirilmemiştir fakat dişi üreme organlarında yan etkiler görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). MEKİNİST, insanlarda fertiliteyi bozabilir.

Dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST uygulanan erkekler:

Dabrafenib uygulanan hayvanlarda spermatogenez üzerinde etkiler gözlemlenmiştir. Dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST uygulanan erkek hastalar, irreversibl olabilen potansiyel olarak spermatogenezde bozulma riski konusunda bilgilendirilmelidir. Daha fazla bilgi için dabrafenib Kısa Ürün Bilgileri'ne bakınız.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MEKİNİST araç ya da makine kullanımı üzerinde çok düşük etkiye sahiptir. Hastanın muhakeme, motor ve kognitif beceriler gerektiren işleri yerine getirme yeteneği değerlendirilirken, hastanın klinik durumu ve yan etki profili de göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalar, bu aktiviteleri etkileyebilecek yorgunluk, sersemlik ya da göz problemleri potansiyeli konusunda bilgilendirilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

MEKİNİST monoterapisinin güvenliliği, günde bir kez 2 mg MEKİNİST ile tedavi edilen BRAF V600 mutant rezeke edilemeyen veya metastatik melanomlu 329 hastadan oluşan MEK114267, MEK113583 ve MEK111054 çalışmalarındaki entegre güvenlilik popülasyonunda değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 211'i randomize açık etiketli bir Faz III çalışma MEK114267'de (METRIC) BRAF V600 mutant melanom için MEKİNİST ile tedavi edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). MEKİNİST için en yaygın advers reaksiyonlar (insidans \geq %20) döküntü, ishal, yorgunluk, periferik ödem, bulantı ve dermetit akneiformdur.

Dabrafenib ile kombinasyon halindeki MEKİNİST'in güvenliliği, günde bir kez 2 mg MEKİNİST ve günde iki kez 150 mg dabrafenib ile tedavi edilen BRAF V600 mutant rezeke edilemeyen ya da metastatik melanomlu, tam rezeksiyonu takiben evre III BRAF V600 mutasyonlu melanomlu (adjuvan tedavi) ve ileri evre KHDAK'si olan 1076 hastadan oluşan entegre güvenlilik popülasyonunda değerlendirilmiştir. Bu hastaların 559'u MEK115306 (COMBI-d) ve MEK116513 (COMBI-v) olmak üzere iki randomize Faz III çalışmada BRAF V600 mutant melanom için kombinasyonla, 435'i randomize Faz III çalışma BRF115532'de (COMBI-AD) tam rezeksiyon sonrasında evre III BRAF V600 mutasyonlu melanomun adjuvan tedavisinde kombinasyonla ve 82'si çok kohortlu, randomize olmayan Faz II çalışma BRF113928'de BRAF V600 mutant KHDAK için kombinasyonla tedavi edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

MEKİNİST ve dabrafenib kombinasyon tedavisinin en yaygın advers reaksiyonları (\geq %20 insidans) ateş, yorgunluk, bulantı, üşüme, baş ağrısı, ishal, kusma, eklem ağrısı ve döküntüyü içermektedir.

Aşağıda, yan etkiler MedDRA vücut sistem organ sınıflandırmasına göre liste halinde sunulmaktadır. Sıklık sınıflandırılması için aşağıdaki sınıflandırma ölçeği kullanılmıştır:

Sıklık tanımlaması: çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila $<$ 1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1.000 ila $<$ 1/100); seyrek (\geq 1/10.000 ila $<$ 1/1.000); çok seyrek ($<$ 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kategoriler, klinik çalışma verilerindeki mutlak sıklıklara göre atanmıştır. Her bir sıklık grubu içerisinde advers reaksiyonlar azalan ciddilik sırasında göre sunulmaktadır.

MEKİNİST monoterapisinin entegre güvenlilik popülasyonunda bildirilen advers reaksiyonlar (n=329)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Folikülit, paronişya, selülit, püstüler döküntü

Kan ve lenf sistem hastalıkları

Yaygın: Anemi

Başıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık^a

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Dehidratasyon

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme, periorbital ödem, görme bozukluğu

Yaygın olmayan: Koryoretinopati, papil ödem, retina dekolmanı, retinal ven oklüzyonu

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Sol ventrikül disfonksiyonu, azalmış ejeksiyon fraksiyonu, bradikardi

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipertansiyon, hemoraji^b

Yaygın: Lenf ödemi

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Öksürük, dispne

Yaygın: Pnömoni

Yaygın olmayan: İnterstisyel akciğer hastalığı

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: İshal, bulantı, kusma, kabızlık, karın ağrısı, ağız kuruluğu,

Yaygın: Stomatit

Yaygın olmayan: Gastrointestinal perforasyon, kolit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Döküntü, dermetit akneiform, cilt kuruluğu, kaşıntı, saç dökülmesi

Yaygın: Eritem, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, deri çatlakları, deri yarıkları

Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Rabdomiyoliz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk, periferik ödem, ateş

Yaygın: Yüz ödemi, mukoza enflamasyonu, asteni

Araştırmalar:

Çok yaygın: Aspartat aminotransferaz düzeyinde artış

Yaygın: Alanin aminotransferaz düzeyinde artış, kan alkalın fosfataz düzeyinde artış, kan kreatin fosfokinaz düzeyinde artış

^a Ateş, döküntü, artmış karaciğer transaminaz düzeyleri ve görme bozuklukları ile birlikte görülebilir.

^b Bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla söz konusu vakalar: Epistaksi, hematokezi, diş eti kanaması, hematüri, ve rektal, hemoroid, mide, vajinal, konjunktival, intrakraniyal ve işlem sonrası hemorajidir.

MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 ve BRF115532 çalışmalarında dabrafenib ile kombinasyon halindeki MEKİNİST'in birleştirilmiş güvenlilik popülasyonunda bildirilen advers reaksiyonlar (n=1076)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Nazofarenjit

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu, selülit, folikülit, paronişya, püstüler döküntü

İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (kist ve polipler dahil)

Yaygın: Kutanöz skuamöz hücreli karsinom^b, papillom^c, seboreik keratoz

Yaygın olmayan: Yeni primer melanom^d, akrokordon (et beni)

Kan ve lenf sistem hastalıkları

Yaygın: Nötropeni, anemi, trombositopeni, lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık^e, sarkoidoz

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Azalmış iştah

Yaygın: Dehidratasyon, hiponatremi, hipofosfatemi, hiperglisemi,

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme, görme bozukluğu, üveit

Yaygın olmayan: Koryoretinopati, retina dekolmanı, periorbital ödem

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Azalmış ejeksiyon fraksiyonu

Yaygın olmayan: Bradikardi

Bilinmiyor: Miyokardit

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipertansiyon, hemoraji^f

Yaygın: Hipotansiyon, lenf ödemi

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Öksürük

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Karın ağrısı^g, kabızlık, ishal, bulantı, kusma

Yaygın: Ağız kuruluğu, stomatit

Yaygın olmayan: Pankreatit, kolit

Seyrek: Gastrointestinal perforasyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Cilt kuruluğu, kaşıntı, döküntü, eritem^h

Yaygın: Dermatit akneiform, aktinik keratoz, gece terlemeleri, hiperkeratoz, saç dökülmesi, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, deri lezyonu, hiperhidroz, panikülit, deri çatlakları, fotosensitivite

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, eozinofili ve sistemik semptomlar ile birlikte ilaç reaksiyonu, jeneralize ekzfoliyatif dermatit

Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Eklem ağrısı, kas ağrısı, uzuvlarda ağrı, kas spazmlarıⁱ

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği, nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk, üşüme, asteni, periferik ödem, ateş, grip benzeri hastalık

Yaygın: Mukoza enflamasyonu, yüz ödemi

Araştırmalar:

Çok yaygın: Alanin aminotransferaz düzeyinde artış, aspartat aminotransferaz düzeyinde artış

Yaygın: Kan alkalik fosfat düzeyinde artış, gamma-glutamiltansferaz düzeyinde artış, kan kreatin fosfokinaz düzeyinde artış

^a MEK116513'teki güvenilirlik profili, aşağıdaki istisnalar haricinde MEK115306'daki ile benzerdir: 1) şu advers reaksiyonların sıklığı MEK115306 ile karşılaştırıldığında daha yüksektir: Kas spazmı (Çok yaygın); Böbrek yetmezliği ve Lenf ödemi (Yaygın); Akut böbrek yetmezliği (Yaygın olmayan); 2) şu advers olaylar MEK116513'te görülmüş, MEK115306'da görülmemiştir: kalp yetmezliği, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, interstisyel akciğer hastalığı (Yaygın olmayan); 3) şu advers olay MEK116513 ve BRF115532'de görülmekle birlikte MEK115306 ve BRF113928'de meydana gelmemiştir: rabdomiyoliz (Yaygın olmayan).

^b Kutanöz skuamöz hücreli karsinom (cu SCC): SCC, deri SCC'si, in situ SCC (Bowen hastalığı) ve keratoakantom

^c Papillom, deri papillomu

^d Malign melanom, metastatik malign melanom ve yüzeysel yayılan melanom Evre III

^e İlaç aşırı duyarlılığını içerir

^f İntrakraniyal kanama ve ölümcül kanama dahil çeşitli bölgelerden kanama

^g Üst karın ağrısı ve alt karın ağrısı

^h Eritem, jeneralize eritem

ⁱ Kas spazmları, kas-iskelet katılığı

Seçilen yan etkilerin açıklaması

Yeni maligniteler:

Dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST uygulandığında kutanöz ve kutanöz dışı yeni maligniteler görülebilir. Dabrafenib KÜB'üne başvurunuz.

Hemoraji:

Monoterapi olarak ve dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST kullanan hastalarda majör hemorajik olaylar ve ölümcül hemorajiler dahil olmak üzere hemorajik olaylar meydana gelmiştir. Kanamalı olayların büyük bölümü hafif geçirilmiştir. Dabrafenib ile kombinasyon halindeki MEKİNİST'in birleştirilmiş güvenilirlik popülasyonunda hastaların <%1'inde (8/1076) ölümcül intrakraniyal hemorajiler meydana gelmiştir. MEKİNİST ile dabrafenib kombinasyonu için hemorajik olayların ilk görülüşünün başlangıcına kadar geçen medyan süre, önceden anti-kanser tedavisi görmüş olan hastalarda melanom Faz III çalışmalarında 94 gün ve KHDAK çalışmasında 75 gün olmuştur.

Hemoraji riski eş zamanlı anti-trombosit veya anti-koagülan tedavisi kullanımı ile artabilir. Hemoraji meydana gelirse, klinik açıdan endike olduğu şekilde tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

LVEF azalması/Sol ventrikül disfonksiyonu:

Monoterapi olarak veya dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında MEKİNİST'in LVEF'de azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda, sol ventrikül disfonksiyonu, kalp yetmezliği ve LVEF azalmasının ilk ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 2 ila 5 ay arasında olmuştur. Dabrafenib ile kombinasyon halindeki MEKİNİST'in entegre güvenilirlik popülasyonunda çoğu asemptomatik ve geri dönüşümlü vaka olan hastaların %6'sında (65/1076) LVEF düzeyinde azalma bildirilmiştir. LVEF değeri, standart normalin alt sınırından düşük olan hastalar MEKİNİST ile klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. MEKİNİST, sol ventrikül fonksiyonunu bozabilecek durumları olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Pireksi:

Dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST ile yapılan klinik çalışmalarda pireksi bildirilmiştir; bununla birlikte, pireksinin insidansı ve şiddeti kombinasyon tedavisi ile artmıştır (bkz. Bölüm 4.8).

Hepatik olaylar:

MEKİNİST ile yürütülen klinik çalışmalarda hepatik yan etkiler bildirilmiştir. ALT ve AST artışı en yaygın hepatik yan etkiler olup, çoğunluğu derece 1 veya 2'dir. Trametinib tedavisi için bu karaciğer olaylarından %90'ından fazlası tedavinin ilk 6 ayı içinde meydana gelmiştir. Hepatik olaylar, klinik çalışmalarda her dört haftada bir izlem ile tespit edilmiştir. MEKİNİST ile tedavi edilen hastaların 6 ay boyunca her dört haftada bir karaciğer fonksiyonu izlemi yaptırması önerilmektedir. Sonrasında karaciğer izlemi klinik olarak endike olduğu şekilde sürdürülebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Hipertansiyon:

Önceden hipertansiyonu olan ya da olmayan hastalarda, dabrafenib ile kombinasyon halinde uygulanan MEKİNİST ile bağlantılı olarak kan basıncında yükselmeler bildirilmiştir. Kan basıncı, MEKİNİST ile tedavi başlangıcında ölçülmeli ve tedavi süresince izlenmeli, gerektiğinde hipertansiyon standart tedavi ile kontrol altına alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

İnterstisyel akciğer hastalığı (ILD)/Pnömoni:

Dabrafenib ile kombinasyon halinde uygulanan MEKİNİST ile tedavi edilen hastalarda ILD veya pnömoni gelişebilir. Yeni veya progresif pulmoner semptomlar ve öksürük, dispne, hipoksi, plevral efüzyon veya infiltratı da içeren bulguları olan hastalar dahil ILD veya pnömonit şüphesi olan hastalarda klinik tetkiklerin sonuçları gelene kadar MEKİNİST'e ara verilir. Tedaviyle ilişkili ILD veya pnömoni tanısı almış hastalarda MEKİNİST bir daha başlanmamak üzere kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Görme bozukluğu:

MEKİNİST tedavisinde, Retinal pigment epiteli dekolmanı (RPED) ve Retinal Ven Oklüzyonu (RVO) dahil görme bozukluğu ile ilişkili olaylar gözlenmiştir. MEKİNİST ile yapılan klinik çalışmalarda bulanık görme, görme keskinliğinde azalma ve diğer görme bozuklukları gibi semptomlar bildirilmiştir. (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Döküntü:

Döküntü, entegre güvenilirlik popülasyonunda MEKİNİST+dabrafenib kombinasyon çalışmalarında hastaların yaklaşık %24'ünde gözlenmiştir. Olguların büyük çoğunluğu derece 1 ya da 2 olup dozlara ara verilmesini ya da dozun azaltılmasını gerektirmemiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Rabdomiyoliz:

Dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST kullanan hastalarda rabdomiyoliz bildirilmiştir. Rabdomiyoliz belirti veya semptomları, endike olduğu şekilde uygun klinik değerlendirme ve tedavi gerektirmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Pankreatit:

MEKİNİST ile kombinasyon halindeki dabrafenib ile tedavi edilen hastalarda pankreatit bildirilmiştir. Lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz.

Böbrek bozukluğu:

MEKİNİST ile kombinasyon halinde dabrafenib ile tedavi edilen hastalarda böbrek yetmezliği bildirilmiştir. Lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Hafif veya orta böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). MEKİNİST şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). MEKİNİST orta veya şiddetli hepatik yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Beyin metastazları olan hastalarda dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST

MEKİNİST ve dabrafenib kombinasyonunun güvenliliği ve etkililiği, beyin metastazları bulunan BRAF V600 mutant melanomlu hastalarla yapılan çok kohortlu, açık etiketli bir Faz II çalışmada değerlendirilmiştir. Bu hastalarda gözlenmiş güvenilirlik profili, kombinasyonun birleştirilmiş güvenilirlik profili ile tutarlı gibi görünmektedir.

Geriyatrik popülasyon

Rezeke edilemeyen ya da metastatik melanomlu hastalarda MEKİNİST ile yapılan faz III çalışmada (n = 211), 49 hasta (%23) ≥ 65 yaşında, 9 hasta (%4) ≥ 75 yaşındadır. Advers reaksiyonlar (AR) ve ciddi advers reaksiyonlar (CAR) görülen hastaların oranı, < 65 yaş ve ≥ 65 yaşındaki hastalarda benzer olmuştur. ≥ 65 yaşındaki hastaların ilacının kalıcı olarak kesilmesine, dozun azaltılmasına ve tedaviye ara verilmesine yol açan advers reaksiyonlar yaşama olasılığı, < 65 yaşındaki hastalara kıyasla daha yüksek olmuştur.

Dabrafenib ile kombinasyon halindeki MEKİNİST'in entegre güvenlilik popülasyonunda (n=1076) 265 hasta (%25) ≥ 65 yaşında, 62 hasta (%6) ≥ 75 yaşındadır. Tüm çalışmalarda, advers reaksiyonlar yaşayan hastaların oranı < 65 yaş ve ≥ 65 yaş hastalar arasında benzer bulunmuştur. ≥ 65 yaşındaki hastaların tıbbi ürünün bir daha başlanmamak üzere kesilmesine, dozun azaltılmasına ve dozlara ara verilmesine yol açan advers reaksiyonlar ve ciddi advers reaksiyonlar yaşama olasılığı, < 65 yaşındaki hastalara kıyasla daha yüksek olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Trametinib ile yapılan klinik çalışmalarda bir kazara doz aşımı vakası bildirilmiştir; 4 mg'lık tek bir doz. Bu trametinib doz aşımı olayından sonra herhangi bir AO bildirilmemiştir. MEKİNİST+dabrafenib kombinasyonu ile yürütülen klinik çalışmalarda 11 hasta MEKİNİST doz aşımı bildirmiştir (4 mg); herhangi bir ciddi advers olay bildirilmemiştir. Doz aşımı için spesifik bir tedavi yoktur. Doz aşımı meydana gelirse, gerekli izlem de yapılarak hastaya destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörü, mitojenle aktive edilen protein kinaz inhibitörleri

ATC kodu: L01EE01

Etki mekanizması:

MEKİNİST mitojen tarafından aktive edilen ekstrasellüler sinyalle regüle edilen kinaz 1 (MEK1) ve MEK2 aktivasyonunun ve kinaz aktivitesinin reversibl, oldukça seçici, allosterik inhibitörüdür. MEK proteinleri, ekstrasellüler sinyalle-ilişkili kinaz (ERK) yolağının bileşenleridir. Melanom ve diğer kanserlerde, bu yolak genellikle MEK'i aktive eden BRAF'ın mutasyona uğramış formları tarafından aktive edilmektedir. MEKİNİST, BRAF tarafından MEK aktivasyonunu ve MEK kinaz aktivitesini inhibe eder. MEKİNİST, BRAF V600 mutant melanom hücre dizilerinin büyümesini inhibe eder ve BRAF V600 mutant melanom hayvan modellerinde anti-tümör etkisi gösterir.

Dabrafenib ile kombinasyon:

Dabrafenib, RAF kinazlarının bir inhibitörüdür. BRAF'ın onkojenik mutasyonları, RAS/RAF/MEK/ERK yolağının yapısal aktivasyonuna yol açar. Bu şekilde, MEKİNİST ve dabrafenib bu yolda MEK ve RAF olmak üzere iki kinazı inhibe eder ve dolayısıyla

kombinasyon, yolakta eşzamanlı inhibisyon sağlar. MEKİNİST'in dabrafenib ile kombinasyonu, *in vitro* koşullarda BRAF V600 mutasyonu pozitif melanom hücre dizilerinde anti-tümör aktivitesi göstermiştir ve *in vivo* koşullarda BRAF V600 mutasyonu pozitif melanom ksenogreftlerinde direnç gelişimini geciktirir.

BRAF mutasyon durumunun belirlenmesi:

Dabrefinib ile kombinasyon halinde MEKİNİST almadan önce, hastaların valide edilmiş bir testle doğrulanmış olan BRAF V600 mutasyonu pozitif tümör durumuna sahip olması gerekmektedir.

Klinik çalışmalarda, BRAF mutasyon tayini kullanarak BRAF V600 mutasyonu için merkezi test, mevcut olan en yeni tümör örneği ile gerçekleştirilmiştir. Primer tümör ya da metastaz bölgesinden alınan tümör, Response Genetics Inc. tarafından geliştirilen valide edilmiş bir polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tayini ile test edilmiştir. Tayin, özellikle V600E ve V600K mutasyonları arasında ayırım yapmak için tasarlanmıştır. Çalışmaya yalnızca BRAF V600E ya da V600K mutasyonu pozitif tümörleri olan hastalar katılmıştır.

Daha sonra, tüm hasta numuneleri CE uygunluk işareti olan valide edilmiş bioMerieux (bMx) THxID BRAF tayini ile tekrar test edilmiştir. bMx THxID BRAF tayini, FFPE tümör dokusundan ekstrakte edilen DNA üzerinde gerçekleştirilen alele özgü bir PCR'dir. Tayin, BRAF V600E ve V600K mutasyonlarını yüksek hassasiyetle tespit etmek üzere tasarlanmıştır (FFPE tümör dokusundan ekstrakte edilen DNA kullanarak arka planda yabancı tip dizilere karşı %5 V600E ve V600K dizisine kadar). Retrospektif iki yönlü Sanger dizi tespit analizi ile gerçekleştirilen klinik ve klinik dışı çalışmalar, testin aynı zamanda daha az yaygın olan BRAF V600D mutasyonunu ve V600E/K601E mutasyonunu daha düşük hassasiyetle tespit ettiğini göstermiştir. THxID BRAF tayini ile mutasyon için pozitif sonuç veren ve daha sonra referans yöntemle dizi tespiti gerçekleştirilen klinik dışı ve klinik çalışmalardaki numunelerde (n = 876), tayin özgünlüğü %94 bulunmuştur.

Farmakodinamik etkiler:

MEKİNİST, BRAF mutant melanom tümör hücre dizisinde ve melanom ksenograft modellerinde fosforlanmış ERK düzeylerini baskılar.

BRAF ve NRAS mutasyonu pozitif melanomlu hastalarda, MEKİNİST uygulaması, fosforlanmış ERK'nın inhibisyonu, Ki67'nin inhibisyonu (hücre proliferasyon markeri) ve p27'de artışlar (bir apoptoz markeri) dahil olmak üzere tümör biyomarkerlerinde doza bağlı değişikliklere neden olmuştur. Günde bir kez 2 mg dozunun tekrarlı uygulamasını takiben gözlenen ortalama MEKİNİST konsantrasyonları, 24-saatlik dozlama aralığında klinik öncesi hedef konsantrasyonu geçmekte ve bu şekilde, MEK yolağının sürekli inhibisyonunu sağlamaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Rezeke edilemeyen veya metastatik melanom

Klinik çalışmalarda sadece kutanöz melanomu olan hastalarla çalışılmıştır. Oküler veya mukozal melanomu olan hastalarda etkililik değerlendirilmemiştir.

Dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST:

Önceden tedavi görmemiş hastalar

BRAF V600 mutasyonlu rezeke edilemeyen veya metastatik melanomlu yetişkin hastaların tedavisinde dabrafenib (günde iki kez 150 mg) ile kombinasyon halinde MEKİNİST (günde bir

kez 2 mg) için önerilen dozun etkililiği ve güvenliliği iki Faz III ve bir destekleyici Faz I/II çalışmada çalışılmıştır.

MEK115306 (COMBI-d)

MEK115306 (COMBI-d) rezeke edilemeyen (derece IIIC) veya metastatik (derece IV) BRAF V600E/K mutasyonu pozitif kutanöz melanomu olan gönüllüler için birinci basamak tedavi olarak MEKİNİST ve dabrafenib kombinasyonunun dabrafenib ve plasebo ile karşılaştırıldığı bir Faz III, randomize, çift kör çalışmadır. Çalışmanın birincil sonlanma noktası araştırmacı tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) ve kritik ikincil sonlanma noktası Genel Sağkalım (OS) olmuştur. Gönüllüler laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi (\leq normalin üst sınırına (ULN) karşı $>$ normalin üst sınırı) ve BRAF mutasyonuna (V600K'ya karşı V600E) göre sınıflandırılmıştır.

Toplam 423 gönüllü kombinasyon tedavisi (N=211) ya da dabrafenib (N=212) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Hastaların çoğu beyaz ırktan ($>$ %99) ve erkek (%53) olup medyan yaş 56'dır (%28'i \geq 65 yaşındadır). Hastaların büyük çoğunluğu Evre IV M1c hastalığa (%67) sahiptir. Çoğu hastada başlangıçta LDH \leq ULN (%65), ECOG performans durumu 0'dır (%72) ve bir viseral hastalık vardır (%73). Hastaların büyük çoğununda BRAF V600E mutasyonu söz konusudur (%85). Beyin metastazları olan gönüllüler çalışmaya dahil edilmemiştir.

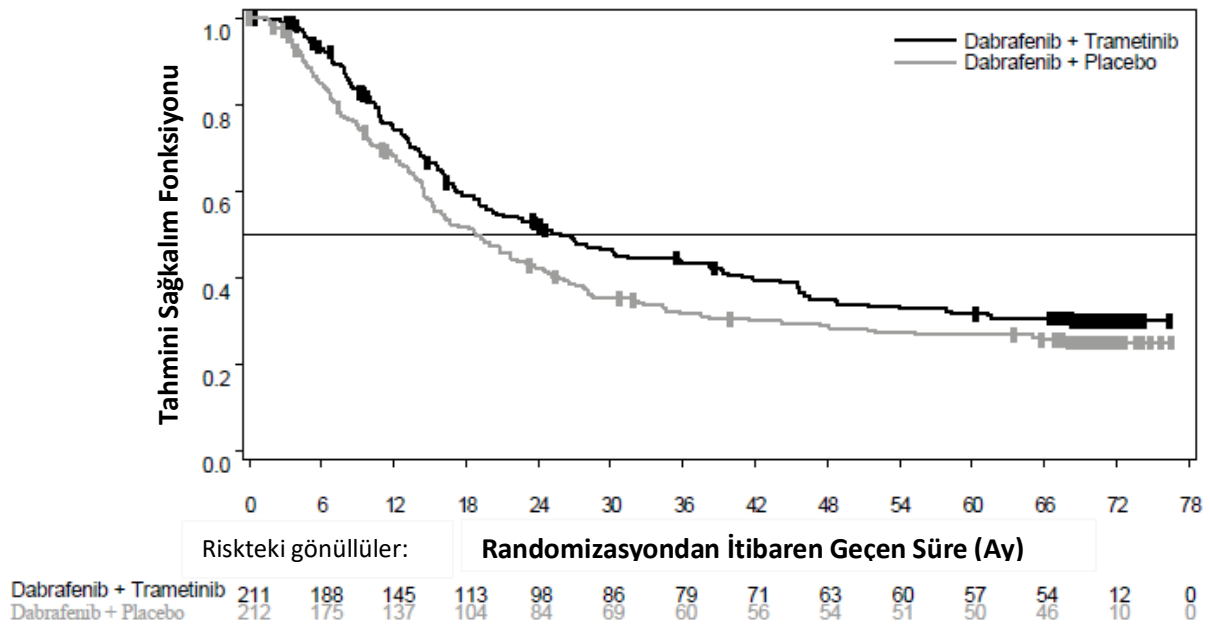
Medyan OS ve tahmini 1 yıllık, 2 yıllık, 3 yıllık, 4 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları Tablo 4'te sunulmaktadır. 5 yılda gerçekleştirilen bir OS analizinde, kombinasyon kolu için ortalama OS, dabrafenib monoterapisine göre yaklaşık 7 ay daha uzun olmuş (18,7 aya karşı 25,8 ay), 5 yıllık sağkalım oranları dabrafenib monoterapisi için %27'ye karşılık kombinasyon için %32 bulunmuştur (Tablo 4, Şekil 1). Kaplan-Meier OS eğrisinin 3 ila 5 yıl arasında stabilize olduğu görülmektedir (bkz. Şekil 1). Beş yıllık genel sağkalım oranı, tedavi başlangıç laktat dehidrojenaz düzeyleri normal olan hastalar için kombinasyon kolunda %40 (%95 GA: 31,2; 48,4) iken, dabrafenib monoterapi kolunda %33 (%95 GA: 25,0; 41,0) olmuştur; başlangıcında laktat dehidrojenaz düzeyleri yüksek olan hastalar için ise dabrafenib monoterapi kolunda %14'e (%95 GA: 6,8; 23,1) karşı kombinasyon kolunda %16 (%95 GA: 8,4; 26,0) bulunmuştur.

Tablo 4 Çalışma MEK115306 (COMBI-d) için Genel Sağkalım sonuçları

| | OS analizi (veri kesme tarihi: 12 Ocak 2015) | | 5 yıllık OS analizi (veri kesme tarihi: 10 Aralık 2018) | |
|---|---|------------------------------------|--|-----------------------------------|
| | Dabrafenib + MEKİNİST (n=211) | Dabrafenib + Plasebo (n=212) | Dabrafenib + MEKİNİST (n=211) | Dabrafenib+ Plasebo (n=212) |
| Hasta sayısı | | | | |
| Ölen (olay), n (%) | 99 (47) | 123 (58) | 135 (64) | 151 (71) |
| OS tahminleri (ay) | | | | |
| Medyan (%95 GA) | 25,1 (19,2; NR) | 18,7 (15,2; 23,7) | 25,8 (19,2; 38,2) | 18,7 (15,2; 23,1) |
| Tehlike oranı (%95 GA) | 0,71 (0,55; 0,92) | | 0,80 (0,63; 1,01) | |
| p değeri | 0,011 | | NA | |
| Genel sağkalım tahmini, % (%95 GA) | Dabrafenib + MEKİNİST (n=211) | | Dabrafenib + Plasebo (n=212) | |
| 1 yılda | 74 (66,8; 79,0) | | 68 (60,8; 73,5) | |
| 2 yılda | 52 (44,7; 58,6) | | 42 (35,4; 48,9) | |
| 3 yılda | 43 (36,2; 50,1) | | 31 (25,1; 37,9) | |
| 4 yılda | 35 (28,2; 41,8) | | 29 (22,7; 35,2) | |
| 5 yılda | 32 (25,1; 38,3) | | 27 (20,7; 33,0) | |

NR = Ulaşılmadı, NA = Geçerli değil

Şekil 1 Çalışma MEK115306 için Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrileri (ITT Popülasyonu)



Birincil sonlanım noktası PFS’de sağlam iyileşmeler, dabrafenib monoterapisine kıyasla, kombinasyon kolunda 5 yıllık bir zaman dilimi içinde sürdürülmüştür. Genel yanıt oranı (ORR) için de iyileşmeler gözlenmiştir ve kombinasyon kolunda dabrafenib monoterapisine kıyasla daha uzun bir yanıt süresi (DoR) izlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5 MEK115306 (COMBI-d) çalışmasının etkililik sonuçları

| | Birincil analiz (veri kesme tarihi: 26 Ağustos 2013) | | Güncellenmiş analiz (veri kesme tarihi: 12 Ocak 2015) | | 5 yıllık analiz (veri kesme tarihi: 10 Aralık 2018) | |
|--|---|-----------------------------------|--|---------------------------------|--|---------------------------------|
| Sonlanma noktası | Dabrafenib + MEKİNİST (n=211) | Dabrafenib + (Plasebo (n=212)) | Dabrafenib + MEKİNİST (n=211) | Dabrafenib + Plasebo (n=212) | Dabrafenib + MEKİNİST (n=211) | Dabrafenib + Plasebo (n=212) |
| PFS^a | | | | | | |
| Progresif hastalık veya ölüm, n (%) | 102 (48) | 109 (51) | 139 (66) | 162 (76) | 160 (76) | 166 (78) |
| Medyan PFS (ay) | 9,3 | 8,8 | 11 | 8,8 | 10,2 | 8,8 |
| (%95 GA) | (7,7; 11,1) | (5,9; 10,9) | (8; 13,9) | (5,9; 9,3) | (8,1; 12,8) | (5,9; 9,3) |
| Tehlike oranı | 0,75 | | 0,67 | | 0,73 | |
| (%95 GA) | (0,57; 0,99) | | (0,53; 0,84) | | (0,59; 0,91) | |
| P değeri | 0,035 | | <0,001 ^f | | NA | |
| ORR^b | 67 | 51 | 69 | 53 | 69 | 54 |
| % (%95 GA) | (59,9; 73) | (44,5; 58,4) | (61,8; 74,8) | (46,3; 60,2) | (62,5; 75,4) | (46,8; 60,6) |
| ORR farkı | 15 ^e | | 15 ^e | | NA | |
| (%95 GA) | (5,9; 24,5) | | (6; 24,5) | | | |
| P değeri | 0,0015 | | 0,0014 ^f | | NA | |
| DoR^c (ay) | | | | | | |
| Medyan | 9,2 ^d | 10,2 ^d | 12,9 | 10,6 | 12,9 | 10,2 |
| (%95 GA) | (7,4; NR) | (7,5; NR) | (9,4; 19,5) | (9,1; 13,8) | (9,3; 18,4) | (8,3; 13,8) |

a – Progresyonsuz Sağkalım (araştırmacı tarafından değerlendirilen)

b - Genel Yanıt Oranı = Tam Yanıt + Kısmi Yanıt

c - Yanıt Süresi

d - Bildirim zamanında araştırmacı tarafından değerlendirilen yanıtların çoğu (>%59) halen devam etmektedir

e - Yuvarlanmamış ORR bulgusu temelinde hesaplanmış ORR farkı

f - Güncellenmiş analiz önceden planlı değildir ve p değeri çoklu test için düzeltilmemiştir.

NR = Ulaşılmamıştır

NA = Geçerli değildir

MEK116513 (COMBI-v)

MEK116513 çalışması, BRAF mutasyonu pozitif rezeke edilemeyen veya metastatik melanomda MEKİNİST ve dabrafenib kombinasyon tedavisini vemurafenib monoterapisi ile karşılaştıran 2 kollu, randomize, açık etiketli bir Faz III çalışmadır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası genel sağkalım olup kritik ikincil sonlanım noktası PFS’dir. Gönüllüler laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi (\leq normalin üst sınırına (ULN) karşı $>$ ULN) ve BRAF mutasyonuna (V600K’ya karşı V600E) göre sınıflandırılmıştır.

Toplam 704 gönüllü kombinasyon ya da vemurafenib almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Hastaların çoğu beyaz ırktan ($>$ %96) ve erkek (%55) olup medyan yaş 55’tir (%24’ü \geq 65 yaşındadır). Hastaların büyük çoğunluğu Evre IV M1c hastalığa (%61 genel) sahiptir. Çoğu hastada başlangıçta LDH \leq ULN (%67), ECOG performans durumu 0’dır (%70) ve bir viseral hastalık vardır (%78). Genel olarak gönüllülerin %54’ünde çalışma başlangıcında $<$ 3 hastalık bölgesi vardır. Hastaların büyük çoğunlunda BRAF V600E mutasyonu söz konusudur (%89). Beyin metastazları olan gönüllüler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Medyan OS ve tahmini 1 yıllık, 2 yıllık, 3 yıllık, 4 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları Tablo 6’da sunulmaktadır. 5 yılda gerçekleştirilen bir OS analizinde, kombinasyon kolu için ortalama OS, vemurafenib monoterapisine göre yaklaşık 8 ay daha uzun olmuş (17,8 aya karşı 26,0 ay), 5 yıllık sağkalım oranları vemurafenib monoterapisi için %23’e karşılık kombinasyon için %36 bulunmuştur (Tablo 6, Şekil 2). Kaplan-Meier OS eğrisinin 3 ila 5 yıl arasında stabilize olduğu görülmektedir (bkz. Şekil 2). Beş yıllık genel sağkalım oranı, tedavi başlangıcında laktat dehidrojenaz düzeyleri normal olan hastalar için kombinasyon kolunda %46 (%95 GA: 38,8; 52,0) iken, vemurafenib monoterapi kolunda %28 (%95 GA: 22,5; 34,6) olmuştur; başlangıç laktat dehidrojenaz düzeyleri yüksek olan hastalar için ise vemurafenib monoterapi kolunda %10’a (%95 GA: 5,1; 17,4) karşı kombinasyon kolunda %16 (%95 GA: 9,3; 23,3) bulunmuştur.

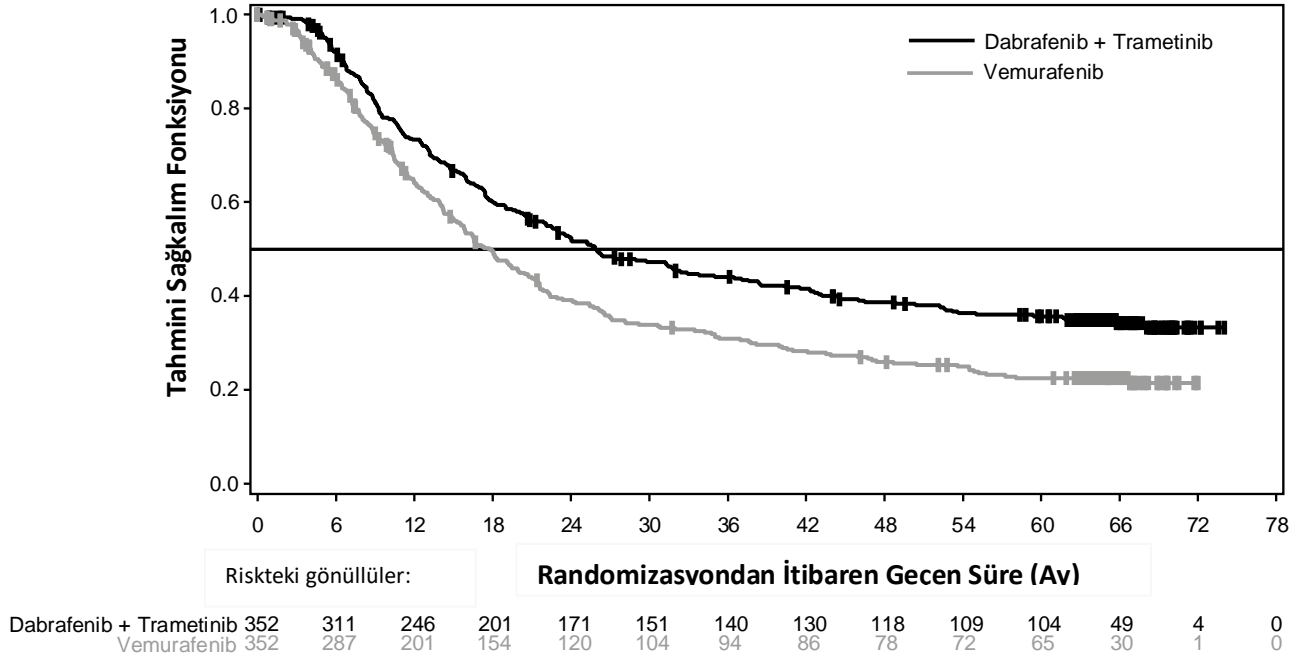
Tablo 6 Çalışma MEK116513 (COMBI-v) için Genel Sağkalım sonuçları

| | OS analizi | | 5 yıllık OS analizi | |
|---|--------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| | (veri kesme tarihi: 13 Mart 2015) | | (veri kesme tarihi: 08 Ekim 2018) | |
| | Dabrafenib + MEKİNiST (n=352) | Vemurafenib (n=352) | Dabrafenib + MEKİNiST (n=352) | Vemurafenib (n=352) |
| Hasta sayısı | | | | |
| Ölen (olay), n (%) | 155 (44) | 194 (55) | 216 (61) | 246 (70) |
| OS tahminleri (ay) | | | | |
| Medyan (%95 GA) | 25,6 (22,6; NR) | 18,0 (15,6; 20,7) | 26,0 (22,1; 33,8) | 17,8 (15,6; 20,7) |
| Düzeltilmiş tehlike oranı (%95 GA) | 0,66 (0,53; 0,81) | | 0,70 (0,58; 0,84) | |
| p değeri | <0,001 | | NA | |
| Genel sağkalım tahmini, % (%95 GA) | Dabrafenib + MEKİNiST (n=352) | | Vemurafenib (n=352) | |
| 1 yılda | 72 (67; 77) | | 65 (59; 70) | |
| 2 yılda | 53 (47,1; 57,8) | | 39 (33,8; 44,5) | |
| 3 yılda | 44 (38,8; 49,4) | | 31 (25,9; 36,2) | |
| 4 yılda | 39 (33,4; 44,0) | | 26 (21,3; 31,0) | |
| 5 yılda | 36 (30,5; 40,9) | | 23 (18,1; 27,4) | |

NR = Ulaşılmamıştır, NA = Geçerli değildir

Şekil 2

MEK116513 çalışması için güncel OS analizinin Kaplan-Meier eğrileri



İkincil sonlanım noktası PFS’de sağlanan iyileşmeler, vemurafenib monoterapisine kıyasla, kombinasyon kolunda 5 yıllık bir zaman dilimi içinde sürdürülmüştür. Genel yanıt oranı (ORR) için de iyileşmeler gözlenmiştir ve kombinasyon kolunda vemurafenib monoterapisine kıyasla daha uzun bir DoR izlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7 MEK116513 (COMBI-v) çalışması için etkililik sonuçları

| Sonlanma noktası | Birincil analiz (Veri kesme tarihi: 17 Nisan 2014) | | 5 yıllık analiz (Veri kesme tarihi: 08 Ekim 2018) | |
|-------------------------------------|--|-----------------------------|---|---------------------|
| | Dabrafenib + MEKİNIŞT (n=352) | Vemurafenib (n=352) | Dabrafenib + MEKİNIŞT (n=352) | Vemurafenib (n=352) |
| PFS^a | | | | |
| Progresif hastalık veya ölüm, n (%) | 166 (47) | 217 (62) | 257 (73) | 259 (74) |
| Medyan PFS (ay) (%95 GA) | 11,4 (9,9; 14,9) | 7,3 (5,8; 7,8) | 12,1 (9,7; 14,7) | 7,3 (6,0; 8,1) |
| Tehlike oranı (%95 GA) | 0,56 (0,46; 0,69) | | 0,62 (0,52; 0,74) | |
| P değeri | <0,001 | | NA | |
| ORR^b % (%95 GA) | 64 (59,1; 69,4) | 51 (46,1; 56,8) | 67 (62,2; 72,2) | 53 (47,2; 57,9) |
| ORR farkı (%95 GA) | 13 (5,7; 20,2) | | NA | |
| P değeri | 0,0005 | | NA | |
| DoR^c (Ay) | | | | |
| Medyan (%95 GA) | 13,8 ^d (11; NR) | 7,5 ^d (7,3; 9,3) | 13,8 (11,3; 18,6) | 8,5 (7,4; 9,3) |

a – Progresyonsuz sağkalım (araştırmacı tarafından değerlendirilen)

b – Genel Yanıt Oranı = Tam Yanıt + Kısmi Yanıt

c – Yanıt süresi

d – Raporlama sırasında, araştırmacı tarafından değerlendirilen yanıtların çoğunluğu (dabrafenib+MEKİNİST %59 ve vemurafenib %42) halen devam etmektedir.

NR = Ulaşılmamıştır

NA = Geçerli değildir

Önceki BRAF inhibitör tedavisi:

Önceki BRAF inhibitör tedavisinde progrese olmuş hastalarda MEKİNİST+dabrafenib kombinasyonu ile sınırlı veri mevcuttur.

BRF113220 çalışması Bölüm B, bir BRAF inhibitör tedavisinde progrese olmuş 26 hastadan oluşan bir grubu içermiştir. MEKİNİST 2 mg QD ve dabrafenib 150 mg BID kombinasyonu, bir BRAF inhibitörü tedavisinde progrese olan hastalarda sınırlı klinik aktivite göstermiştir (bkz. Bölüm 4.4). Araştırmacı tarafından değerlendirilen doğrulanmış yanıt oranı %15 (%95 GA: 4,4; 34,9) ve medyan PFS 3,6 ay (%95 GA: 1,9; 5,2) bulunmuştur. Bu çalışmanın C Bölümünde dabrafenib monoterapisinden MEKİNİST 2 mg QD+dabrafenib 150 mg BID kombinasyonuna geçiş yapan 45 hastada da benzer sonuçlar görülmüştür. Bu hastalarda 3,6 ay (%95 GA: 2; 4) medyan PFS ile %13'lük (%95 GA: 5,0; 27,0) bir doğrulanmış yanıt oranı gözlenmiştir.

Beyin metastazları olan hastalar:

Beyne metastaz yapmış BRAF V600 mutant-pozitif melanomu olan hastalarda dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST'in etkililik ve güvenliliği, randomize olmayan, açık etiketli, çok merkezli bir Faz II çalışmada (COMBI-MB çalışması) incelenmiştir. Toplam 125 hasta dört kohorta kaydedilmiştir:

- Kohort A: Daha önce beyin hedefli lokal tedavinin yapılmadığı, asemptomatik beyin metastazları ile birlikte BRAFV600E mutant melanomun olduğu, ECOG performans durumu 0 ya da 1 olan hastalar.
- Kohort B: Daha önce beyin hedefli lokal tedavinin yapıldığı, asemptomatik beyin metastazları ile birlikte BRAFV600E mutant melanomun olduğu, ECOG performans durumu 0 ya da 1 olan hastalar.
- Kohort C: Daha önce beyin hedefli lokal tedavinin yapıldığı ya da yapılmadığı, asemptomatik beyin metastazları ile birlikte BRAFV600D/K/R mutant melanomun olduğu, ECOG performans durumu 0 ya da 1 olan hastalar.
- Kohort D: Daha önce beyin hedefli lokal tedavinin yapıldığı ya da yapılmadığı, semptomatik beyin metastazları ile birlikte BRAFV600D/E/K/R mutant melanomun olduğu, ECOG performans durumu 0 ya da 1 ya da 2 olan hastalar.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, modifiye Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) versiyon 1.1 kullanılarak araştırmacı tarafından değerlendirildiği şekliyle doğrulanmış bir intrakraniyal yanıtı sahip hastaların yüzdesi olarak tanımlanmış olan Kohort A'daki intrakraniyal yanıtıdır. Kohort B, C ve D'de araştırmacı tarafından değerlendirilmiş intrakraniyal yanıtlar, çalışmanın ikincil sonlanım noktalarıdır. Geniş %95 GA'larının da gösterdiği gibi, küçük örneklem boyutu nedeniyle, Kohort B, C ve D'deki sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır. Etkililik sonuçları Tablo 8'de özetlenmektedir.

Tablo 8. COMBI-MB çalışmasında araştırıcı değerlendirmesine göre etkililik verileri

| | Tedavi edilen tüm hastalardan oluşan popülasyon | | | |
|--|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Sonlanım noktaları/değerlendirme | Kohort A N=76 | Kohort B N=16 | Kohort C N=16 | Kohort D N=17 |
| İntrakraniyal yanıt oranı, % (%95 GA) | %59 (47,3; 70,4) | %56 (29,9; 80,2) | %44 (19,8; 70,1) | %59 (32,9; 81,6) |
| İntrakraniyal yanıt süresi, medyan, ay (%95 GA) | 6,5 (4,9; 8,6) | 7,3 (3,6; 12,6) | 8,3 (1,3; 15) | 4,5 (2,8; 5,9) |
| Genel yanıt oranı, % (%95 GA) | %59 (47,3; 70,4) | %56 (29,9; 80,2) | %44 (19,8; 70,1) | %65 (38,3; 85,8) |
| Progresyonsuz sağkalım, medyan, ay (%95 GA) | 5,7 (5,3; 7,3) | 7,2 (4,7; 14,6) | 3,7 (1,7; 6,5) | 5,5 (3,7; 11,6) |
| Genel sağkalım, medyan, ay (%95 GA) | 10,8 (8,7; 17,9) | 24,3 (7,9; NR) | 10,1 (4,6; 17,6) | 11,5 (6,8; 22,4) |
| GA = Güven Aralığı NR = Ulaşılmadı | | | | |

Evre III melanom için adjuvan tedavi***BRF115532 (COMBI-AD)***

Dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST'in etkililiği ve güvenliliği BRAF V600 E/K mutasyonlu Evre III (Evre IIIA [lenf nodu metastazı>1 mm], IIIB veya IIIC] kutanöz melanomu olan hastalarda tam rezeksiyonu takiben bir Faz III, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada araştırılmıştır.

Hastalar 12 ay boyunca ya kombinasyon tedavisi (günde iki kez dabrafenib 150 mg ve günde bir kez MEKİNİST 2 mg) ya da iki plasebo kullanmak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme, randomizasyondan önceki 12 hafta içinde total lenfadenektomi ile total melanom rezeksiyonu şartı koşmuştur. Radyoterapi dahil olmak üzere önceki sistemik anti-kanser tedavilerine izin verilmemiştir. nceki malignite öyküsü olan hastalar, 5 yıldır hastalık göstermemiş olmaları halinde uygun bulunmuştur. Teyit edilmiş aktive edici RAS mutasyonları ile malignite gösteren hastalar uygun bulunmamıştır. Hastalar BRAF mutasyon durumuna (V600K'ye karşı V600E) ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) 7. versiyon Melanom Evreleme Sistemi kullanılarak ameliyat öncesi hastalık evresine göre sınıflandırılmıştır (farklı düzeylerde lenf nodu tutulumu ve birincil tümör boyutu ve ülserasyonu gösteren Evre III alt-evre ile). Birincil sonlanım noktası randomizasyondan hastalık nüksü veya herhangi bir nedenle lme kadarki süre olarak tanımlanan araştırıcı tarafından değerlendirilen relapsız sağkalımdır (RFS). Radyolojik tümör değerlendirmesi ilk iki yıl her 3 ayda bir ve ardından ilk relaps gözlenene kadar her 6 ayda bir yürütülmüştür. İkinicil sonlanım noktaları genel sağkalım (OS; kritik ikincil sonlanım noktası), relaps görülmemesi (FFR) ve uzak metastazsız sağkalımı (DMFS) içerir.

Kombinasyon tedavisi (n=438) ve plasebo (n=432) kollarına toplamda 870 hasta randomize edilmiştir. Çoğu hasta beyaz ırktan (%99) ve erkek (%55) olup, medyan yaş 51'dir (%18 ≥65 yaşındadır). Çalışma rezeksiyon ncesi Evre III hastalığın tüm alt evrelerinin görüldüğü

hastaları içermiştir; bu hastaların %18'inde sadece mikroskopla tanımlanabilir lenf nodu tutulumu görülürken, birincil tümör ülserasyonu gözlenmemiştir. Hastaların çoğu BRAF V600E mutasyonuna sahiptir (%91). Medyan takip süresi (randomizasyondan son irtibata veya ölüme kadar geçen süre) MEKİNİST ve dabrafenib kombinasyon kolunda 2,83 ve plasebo kolunda 2,75 yıldır.

RFS için birincil analiz bulguları Tablo 9'da sunulmaktadır. Çalışma plasebo kolu için 16,6 ay ve kombinasyon kolu için henüz erişilmemiş bir medyan RFS ile tedavi kolları arasında RFS birincil sonucu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farkı göstermiştir (HR: 0,47; %95 GA: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Gözlenen RFS faydası, yaş, cinsiyet ve ırk dahil hasta alt grupları arasında tutarlı olarak gösterilmiştir. Bulgular aynı zamanda hastalık evresi ve BRAF V600 mutasyon tipi için sınıflandırma faktörleri arasında tutarlıdır.

Tablo 9 Çalışma BRF115532 (COMBI-AD) için araştırmacı tarafından değerlendirilen RFS bulguları

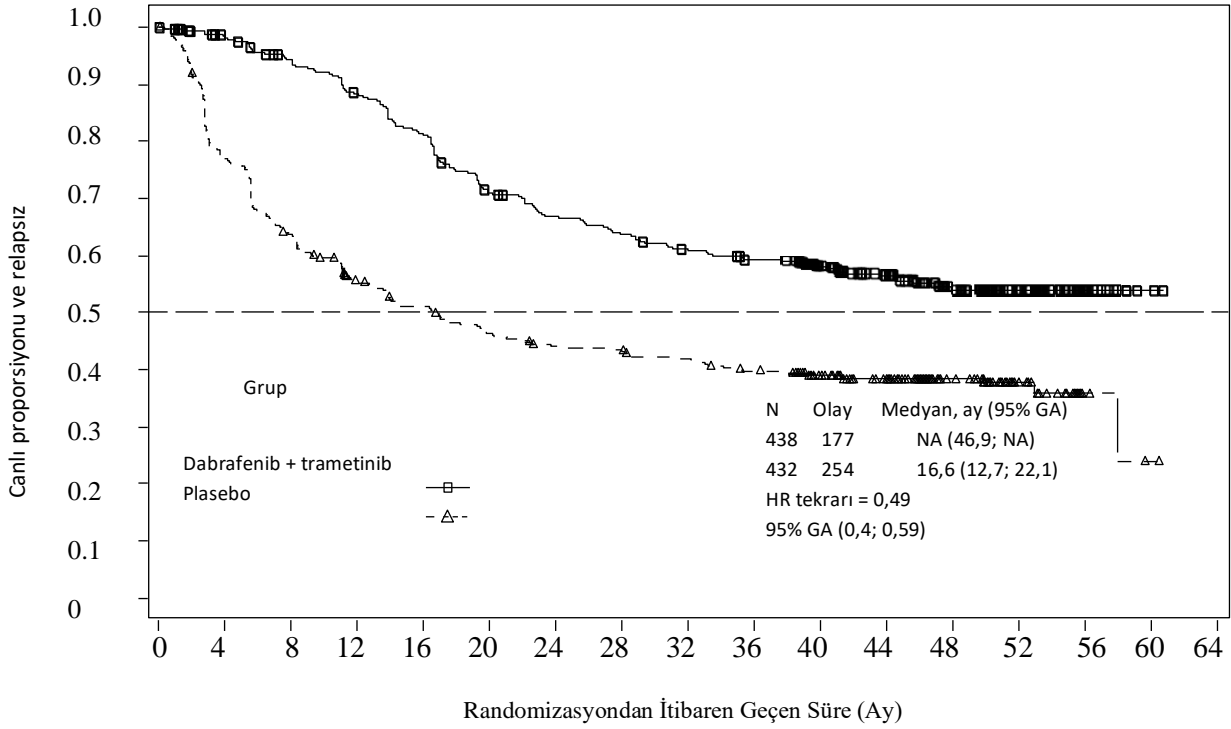
| RFS parametresi | TAFİNLAR + Trametinib N=438 | Plasebo N=432 |
|-------------------------------|--|--------------------------|
| Olay sayısı, n (%) | 166 (%38) | 248 (%57) |
| Nüks | 163 (%37) | 247 (%57) |
| Uzak metastazla relaps yapmış | 103 (%24) | 133 (%31) |
| Ölüm | 3 (<%1) | 1 (<%1) |
| Medyan (ay) | NE | 16,6 |
| (%95 GA) | (44,5; NE) | (12,7; 22,1) |
| Tehlike oranı ^[1] | | 0,47 |
| (%95 GA) | | (0,39; 0,58) |
| p-değeri ^[2] | | $1,53 \times 10^{-14}$ |
| 1 yıl oranı (%95 GA) | 0,88 (0,85; 0,91) | 0,56 (0,51; 0,61) |
| 2 yıl oranı (%95 GA) | 0,67 (0,63; 0,72) | 0,44 (0,40; 0,49) |
| 3 yıl oranı (%95 GA) | 0,58 (0,54; 0,64) | 0,39 (0,35; 0,44) |

^[1] Tehlike oranı sınıflandırılmış Pike modelinden elde edilir.

^[2] P-değeri iki taraflı sınıflandırılmış log-sıra testinden elde edilir (sınıflandırma faktörleri hastalık evresi – IIIC'ye karşı IIIB'ye karşı IIIA – ve BRAF V600 mutasyonu tipidir – V600K'ye karşı V600E)

NE = hesaplanamaz

Şekil 3 Çalışma BRF115532 için Kaplan-Meier RFS eğrileri (ITT popülasyonu, güncellenmiş bulgular)



Riskteki gönüllüler

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| Dabrafenib + Trametinib | 438 | 405 | 381 | 354 | 324 | 281 | 262 | 249 | 236 | 227 | 183 | 148 | 92 | 47 | 13 | 2 | 0 |
| Plasebo | 432 | 322 | 263 | 219 | 198 | 178 | 168 | 164 | 157 | 147 | 128 | 107 | 63 | 27 | 4 | 1 | 0 |

597 OS olayı toplam hedefinin %26 bilgi fraksiyonuna tekabül eden 153 olay temelinde (kombinasyon kolunda 60 [%14] ve plasebo kolunda 93 [%22]) OS için hesaplanmış tehlike oranı 0,57'dir (%95 GA: 0,42; 0,79; p=0,0006). Bu bulgular bu ilk OS ara analizinde istatistiksel anlam iddia etmek için önceden belirlenmiş sınırı sağlamamıştır (HR=0,50; p=0,000019). Randomizasyondan sonra 1. ve 2. yıllardaki sağkalım oranları kombinasyon kolunda sırasıyla %97 ve %91 ve plasebo kolunda %94 ve %83'tür.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)

Çalışma BRF113928

Evre IV BRAF V600E mutant KHDAK'li hastaların kaydedildiği bir Faz II, üç kohortlu, çok merkezli, randomize olmayan ve açık etiketli bir çalışmada dabrafenib ile kombinasyon halindeki MEKİNİST'in etkililiği ve güvenliliği incelenmiştir. Birincil sonlanım noktası, araştırmacı tarafından değerlendirilen 'Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterlerinin' (RECIST 1.1) kullanıldığı ORR olmuştur. İkincil sonlanım noktaları DoR, PFS, OS, güvenlilik ve popülasyon farmakokinetiğini içermiştir. Ayrıca hassasiyet analizi olarak Bağımsız Değerlendirme Komitesi (IRC) tarafından ORR, DoR ve PFS de değerlendirilmiştir.

Kohortlar ardışık kaydedilmiştir:

- Kohortlar A: Monoterapi (günde iki kez dabrafenib 150 mg); 84 hasta kaydedilmiştir. 78 hasta metastatik hastalıkları için önceden sistemik tedavi almıştır.

- Kohortlar B: Kombinasyon tedavisi (günde iki kez dabrafenib 150 mg ve günde bir kez MEKİNİST 2 mg); 59 hasta kaydedilmiştir. 57 hasta metastatik hastalıkları için önceden 1-3 basamak sistemik tedavi almıştır. 2 hasta önceden sistemik tedavi görmemiştir ve Kohortlar C'ye kaydedilen hastaların analizine dahil edilmiştir.
- Kohortlar C: Kombinasyon tedavisi (günde iki kez dabrafenib 150 mg ve günde bir kez MEKİNİST 2 mg); 34 hasta. Tüm hastalar çalışma tıbbi ürününü metastatik hastalık için birinci basamak tedavi olarak almıştır.

B ve C kombinasyon tedavisi kohortlarına alınan toplam 93 hasta arasında çoğu hasta beyaz ırka mensuptur (>%90) ve kadın-erkek oranları benzerdir (%54'e %46); ortalama yaş ikinci basamak ve üzeri hastalarda 64 yıl ve birinci basamak hastalarında 68 yıldır. Kombinasyon tedavisi uygulanan gruplara kaydedilen çoğu hastanın (%94) ECOG performans durumunun 0 veya 1 olduğu belirlenmiştir. 26'sı (%28) hiç sigara kullanmamıştır. Hastaların çoğunluğunda non-skumöz histoloji söz konusu olmuştur. Önceden tedavi edilen popülasyonda 38 hasta (%67) metastatik hastalık için bir basamak sistemik anti-kanser tedavisi görmüştür.

Araştırmacı tarafından değerlendirilen birincil sonlanım noktası ORR için, birinci basamak popülasyonunda ORR değeri %61,1 (%95 GA: %43,5; %76,9) ve önceden tedavi edilmiş popülasyonda %66,7 (%95 GA: %52,9; %78,6) olmuştur. Bu sonuçlar, KHDAK popülasyonu için MEKİNİST ile kombinasyon halindeki dabrafenibin ORR değerinin \leq %30 olduğu yönündeki sıfır hipotezini reddedecek istatistiksel anlamlılığı karşılamıştır. IRC tarafından değerlendirilen ORR sonuçları araştırmacı değerlendirmesi ile uyumlu olmuştur. Yanıt, önceden tedavi edilen popülasyonda medyan DoR ile kalıcı olarak araştırmacı değerlendirmesiyle 9,8 aya ulaşmıştır (%95 GA: 6,9; 16). Birinci basamak popülasyonunda hastaların %68'inde 9 ay sonra progresyon olmamıştır. Medyan DoR ve PFS o tarihte hesaplanabilir olmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10 Araştırmacı değerlendirmesine ve bağımsız radyoloji değerlendirmesine dayalı olarak kombinasyon tedavisi kohortlarında etkililik özeti

| Sonlanım noktası | Analiz | Kombinasyon 1. Basamak N=36 ¹ | Kombinasyon 2. Basamak Artı N=57 ¹ |
|--|--|--|---|
| Genel doğrulanmış yanıt n (%) (%95 GA) | Araştırmacı tarafından | 22 (%61,1) (43,5; 76,9) | 38 (%66,7) (52,9; 78,6) |
| | IRC tarafından | 22 (%61,1) (43,5; 76,9) | 36 (%63,2) (49,3; 75,6) |
| Medyan DoR Ay (%95 GA) | Araştırmacı tarafından IRC tarafından | NE ² (8,3; NE) NE (6,9; NE) | 9,8 (6,9; 16) 12,6 (5,8; NE) |
| Medyan PFS Ay (%95 GA) | Araştırmacı tarafından IRC tarafından | - ³ - ³ | 10,2 (6,9; 16,7) 8,6 (5,2; 16,8) |
| Medyan OS Ay (%95 GA) | - | 24,6 (11,7; NE) ⁴ | 18,2 (14,3; NE) |

¹ Veri kesme tarihi: 8 Ağustos 2016

² NE: Değerlendirilemez

³ Medyan PFS değeri an itibariyle hesaplanamaz

⁴ OS hesaplaması için olay oranı %28'dir ve dolayısıyla tanımlanan medyan değerinin olgunlaşma gerekliliği devam etmektedir

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), melanomda ve solid malign tümörlerde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda MEKİNİST ile çalışma sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Emilim:

MEKİNİST oral yolla emilmekte olup, doruk konsantrasyonlara erişmek için geçen medyan süre dozlamadan sonra 1,5 saattir. Tekli 2 mg tablet dozunun ortalama mutlak biyoyararlanımı, intravenöz (IV) mikrodoza kıyasla %72'dir.

Maruziyette artış (C_{maks} ve EAA), tekrarlı dozları takiben dozla orantısız olmuştur. Günlük 2 mg dozunun uygulanmasını takiben, kararlı durum geometrik ortalama C_{maks} , $EAA_{(0-\tau)}$ ve doz öncesi konsantrasyon, düşük doruk: en düşük düzey oranı ile (1,8) sırasıyla 22,2 ng/ml, 370 ng*s/ml ve 12,1 ng/ml olmuştur. Bireyler arası değişkenlik düşük olmuştur (< %28).

MEKİNİST 2 mg günde bir kez dozda 6'lık ortalama birikim oranı ile tekrarlanan günlük doz uygulaması ile birikir. Kararlı durum 15. gün itibariyle elde edilmiştir.

Tek doz MEKİNİST'in yüksek yağ içerikli, yüksek kalorili bir öğünle birlikte uygulanması, açlık koşullarına kıyasla C_{maks} ve EAA parametrelerinde sırasıyla %70 ve %10 düşüşle sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Dağılım:

MEKİNİST, insan plazma proteinlerine % 97,4 oranında bağlanır. MEKİNİST'in dağılım hacmi, 5 mcg IV mikrodoz uygulamasından sonra belirlendiği şekilde 1200 L'dir.

Biyotransformasyon:

In vitro ve *in vivo* çalışmalar, MEKİNİST'in daha çok tek başına deasetilasyon ya da mono-oksijenasyon ile kombinasyon halinde metabolize olduğunu göstermiştir. Deasetilasyon metaboliti ek olarak glukuronidasyon ile metabolize olmuştur. CYP3A4 oksidasyonunun minör bir metabolizma yolağı olduğu kabul edilir. Deasetilasyona, diğer hidrolitik enzimlerin olası katkıları ile karboksil-esterazlar 1b, 1c ve 2 aracılık eder.

Bununla birlikte, MEKİNİST'in tek yada tekrarlı dozunda MEKİNİST plazmada dolaşan ana maddedir.

Eliminasyon:

Ortalama terminal yarı ömür, tek doz uygulamadan sonra 127 saattir (5,3 gün). MEKİNİST plazma IV klerensi, 3,21 L/saattir.

Uzun eliminasyon yarı ömründen dolayı, çözelti şeklinde radyolojik işaretlenmiş MEKİNİST'in tekli oral dozunun uygulanmasını takiben 10 günlük bir toplama periyodundan sonra toplam doz geri kazanımı düşüktür (< %50). İlaça bağlı madde çoğunlukla feçesle atılmıştır (atılan radyoaktivitenin >%80'i) ve düşük miktarda idrar ile atılmıştır (\leq %19). Atılan dozun %0,1'inden azı idrarda ana ilaç olarak geri kazanılmıştır.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer Yetmezliği:

Bir popülasyon farmakokinetik analizi, hafif düzeyde yüksek bilirubin ve/veya AST düzeylerinin (Ulusal Kanser Enstitüsü [NCI] sınıflandırmasına göre) MEKİNİST oral klirensini anlamlı ölçüde etkilemediğini göstermektedir. Orta şiddette veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir. Metabolizma ve safra yoluyla atılım, MEKİNİST'in primer eliminasyon yolları olduğundan, MEKİNİST, orta ila şiddetli düzeyde karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda dikkatli şekilde uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek Yetmezliği:

MEKİNİST'in düşük renal atılımı göz önüne alındığında böbrek yetmezliğinin MEKİNİST farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı bir etkisinin olması olası değildir. MEKİNİST'in farmakokinetiği, MEKİNİST ile yapılan klinik çalışmalarda yer alan ve hafif düzeyde böbrek yetmezliği görülen 223 hastada ve orta düzeyde böbrek yetmezliği görülen 35 hastada bir popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak karakterize edilmiştir. Hafif ve orta düzeyde böbrek yetmezliği, MEKİNİST maruziyeti üzerinde herhangi bir etki oluşturmamıştır (her bir grup için <math>< \%6</math>). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili herhangi bir veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.2).

Geriyatrik popülasyon:

Popülasyon farmakokinetik analizine göre (19 ila 92 yaş aralığı), yaşın MEKİNİST farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir klinik etkisi yoktur. ≥ 75 yaş hastalarda güvenlik verileri sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda MEKİNİST'in farmakokinetiğini incelemek için herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Cinsiyet/Kilo:

Popülasyon farmakokinetiği analizi temelinde, cinsiyet ve vücut ağırlığının MEKİNİST oral klirensini etkilediği bulunmuştur. Daha ufak kadın gönüllülerin daha ağır erkek gönüllülerden daha yüksek maruziyetlere sahip olacağı öngörülse de, bu farkların klinik ilişkiye sahip olması olası değildir ve dozaj ayarlanması gerekmemektedir.

İrk:

Klinik deneyim beyaz ırkla sınırlı olduğundan, ırkın MEKİNİST farmakokinetiği üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmek için yeterli veri mevcut değildir.

Tıbbi ürün etkileşimleri

MEKİNİST'in İlaç Metabolize Edici Enzimler ve Taşıyıcılar üzerindeki Etkileri: *In vitro* ve *in vivo* veriler, MEKİNİST'in diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini etkileme olasılığının bulunmadığını göstermektedir. *In vitro* çalışmalara göre, MEKİNİST, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 ve CYP3A4 enzimlerinin inhibitörü değildir. MEKİNİST'in, *in vitro* koşullarda CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C19 inhibitörü, CYP3A4 indükleyicisi ve OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp ve BCRP taşıyıcılarının inhibitörü olduğu bulunmuştur. Diğer yandan, inhibisyon veya indüksiyon değerlerinin *in vitro* potensine oranla düşük klinik sistemik maruziyet ve düşük doza dayanılarak, MEKİNİST'in *in vivo* koşullarda bu enzimlerin ya da taşıyıcıların inhibitörü ya da indükleyicisi olduğunu düşünülmemektedir ancak bağırsakta BCRP substratlarının geçici inhibisyonu olabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Diğer ilaçların MEKİNİST üzerindeki etkisi: *In vivo* ve *in vitro* veriler MEKİNİST'in farmakokinetiğinin diğer tıbbi ürünlerden etkilenmesinin olası olmadığını düşündürmektedir. MEKİNİST, CYP enzimlerinin substratı ya da BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2, ve MATE1'in taşıyıcısı değildir. MEKİNİST, *in vitro* ortamda dışa akış taşıyıcısı P-gp ve BSEP'nin substratıdır. MEKİNİST maruziyetinin BSEP inhibisyonundan etkilenmesi olası değilken hepatik P-gp'nin kuvvetli inhibisyonu ile birlikte MEKİNİST düzeylerinde artış olasılık dışı bırakılamamaktadır (bkz. Bölüm 4.5).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

MEKİNİST ile herhangi bir karsinojenite çalışması gerçekleştirilmemiştir. MEKİNİST, bakterilerdeki revers mutasyonları, memeli hücrelerindeki kromozomal aberasyonları ve sıçanların kemik iliğindeki mikronükleusu değerlendiren çalışmalarda genotoksik bulunmamıştır.

MEKİNİST, kadınlarda fertilitiyi bozabilir. Tekrarlanan doz çalışmalarında, EAA temelinde insan klinik maruziyeti altındaki maruziyetlerde dişi sıçanlarda kistik foliküllerde artış ve korpora luteada azalmalar gözlenmiştir.

Buna ek olarak, MEKİNİST verilen juvenil sıçanlarda, yumurtalık ağırlıkları azalmış, kadın cinsel olgunlaşmasının belirgin belirtilerindeki hafif gecikmeler (vajinal açıklık ve meme bezi içinde belirgin terminal uç tomurcuğu atmış insidansı) ve uterusun yüzey epitelyumunda hafif hipertrofi gözlenmiştir. Tüm bu etkiler, bir tedavi dışı süreyi takiben geri dönüşümlüdür ve farmakolojiye atfedilebilir. Ancak, 13 haftaya kadar olan sıçan ve köpek toksisite çalışmalarında, erkek üreme dokularında hiçbir tedavi etkisi görülmemiştir.

Sıçanlar ve tavşanlarda yürütülen embriyo-fötal gelişim toksisite çalışmalarında MEKİNİST maternal ve gelişimsel toksisiteyi indüklemiştir. Sıçanlarda EAA temelinde klinik maruziyetlerin altındaki veya biraz üzerindeki maruziyetlerde fötal ağırlıkta azalma ve implantasyon sonrası kayıpta artış gözlenmiştir. Tavşanlarda yürütülen embriyo-fötal gelişim toksisite çalışmalarında EAA temelinde klinik altı maruziyetlerde fötal vücut ağırlığında azalma, düşük, yetersiz osifikasyon ve iskelet malformasyonu insidansı artışı görülmüştür.

Tekrarlanan doz çalışmalarında MEKİNİST maruziyetinden sonra görülen etkiler başlıca cilt, gastrointestinal sistem, hematolojik sistem, kemik ve karaciğerde bulunmaktadır. Çoğu bulgu ilaçsız dinlenme sonrasında geri dönüşümlüdür. Sıçanlarda, $\geq 0,062$ mg/kg/gün dozunda (EAA'ya dayanarak insan klinik maruziyetinin yaklaşık 0,8 katı) 8 hafta sonra hepatoselüler nekroz ve transaminaz düzeylerinde artışlar görülmüştür.

Farelerde, 3 haftaya kadar $\geq 0,25$ mg/kg/gün MEKİNİST dozundan (EAA'ya göre insan klinik maruziyetinin yaklaşık 3 katı) 3 hafta sonra kardiyak histopatoloji olmadan daha düşük kalp hızı, kalp ağırlığı ve sol ventrikül fonksiyonu gözlemlenmiştir. Yetişkin sıçanlarda, çoklu organ mineralizasyonu serum fosforunun artışı ile ilişkilendirilmiş ve insan klinik maruziyetine benzer maruziyetlerde kalp, karaciğer, böbrekte nekroz ve akciğerde hemoraji ile yakından ilişkilendirilmiştir. Sıçanlarda epifizyal plak hipertrofisi ve kemik döngüsü artışı gözlenmiş olmakla birlikte epifizyal plak hipertrofisinin yetişkin insanlar için klinik ile ilişkili olması beklenmemektedir. Klinik maruziyet düzeylerinde veya altında MEKİNİST verilen sıçanlar ve köpeklerde immün fonksiyonu bozma potansiyeline sahip kemik iliği nekrozu, timus ve GALT'ta lenfoid atrofi ve lenf nodları, dalak ve timusta lenfosit nekrozu gözlenmiştir. Juvenil sıçanlarda 0,35 mg/kg/gün dozunda (EAA bazında erişkin insan klinik maruziyetinin yaklaşık 2 katı) kalp ağırlığında histopatolojisiz artış gözlenmiştir.

MEKİNİST, *in vitro* bir fare fibroblast 3T3 Nötr Kırmızı Alım Testinde (NRU) klinik maruziyetten belirgin olarak yüksek konsantrasyonlarda (C_{maks} 'a dayalı klinik maruziyetin

≥ 130 katı, 2,92 $\mu\text{g/ml}$ 'de IC_{50}) fototoksik olmuştur. Bu durum MEKİNİST alan hastalarda fototoksosite riskinin düşük olduğunu göstermektedir.

Dabrafenib ile kombinasyon

Köpeklerle yürütülen, MEKİNİST ve dabrafenibin 4 hafta süreyle kombinasyon halinde verildiği bir çalışmada, tek başına MEKİNİST verilen köpeklere kıyasla gastrointestinal toksisite belirtileri ve timus lenfoit selülaritesinde azalma belirtileri daha düşük maruziyette gözlenmiştir. Bunun dışında, benzer monoterapi çalışmalarındakiler ile benzer toksisiteler gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Mikrokristalin sellüloz

Hipromelloz (E464)

Kroskarmelloz sodyum

Sodyum lauril sülfat

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit (E171)

Polietilen glikol 400

Sarı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış şişe: 24 ay

Açılan şişe: 30 gün (30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında)

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

MEKİNİST'i 2° ila 8° C da buzdolabında muhafaza ediniz.

Işıktan ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Şişeyi sıkıca kapalı tutunuz.

Nem çekici içermektedir, çıkarmayınız ya da yutmayınız.

Şişe açıldıktan sonra 30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalı ve 30 gün içinde kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocuk emniyetli polipropilen kapaklı yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişe.

Bu ürün, bir nem çekici ile ambalajlanmaktadır.

Ambalaj boyutları: 7 ya da 30 tablet

Tüm ambalaj boyutları satışa sunulmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “ Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/407

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.05.2016

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ